

Aus der Fachrichtung 4.13 – Radiologie

Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie

Fachbereich 4 (Klinische Medizin)

Der Universität des Saarlandes Homburg / Saar

Der Einfluss verschiedener Antikoagulationsschemata auf die Verschluss- und Rekanalisierungsrate von an einem Kaninchenmodell erzeugten Aneurysmen.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

2006

vorgelegt von Christian Roth

geboren am 22.09.1974

in Greven, Westf.

Inhaltsverzeichnis

Abstract.....	VI
1 Zusammenfassung	1
1.1 Deutsch	1
1.1.1 Fragestellung.....	1
1.1.2 Material und Methoden	1
1.1.3 Ergebnisse.....	2
1.1.4 Diskussion.....	3
1.2 Englisch	5
1.2.1 Aim of the study	5
1.2.2 Materials and methods	5
1.2.3 Results.....	6
1.2.4 Discussion	7
2 Einleitung und Stand der Forschung	9
2.1 Einleitung.....	9
2.2 Ätiologie intrakranieller Aneurysmen	9
2.2.1 Strukturelle Faktoren	9
2.2.2 Hämodynamische Faktoren.....	10
2.2.3 Pathophysiologie.....	11
2.3 Makroskopische und mikroskopische Erscheinungsformen	13
2.3.1 Sackförmige Aneurysmen.....	13
2.3.2 Nicht-sackförmige Aneurysmen	16
2.3.3 Traumatische intrakranielle Aneurysmen.....	16
2.3.4 Intrakranielle Dissektionsaneurysmen	17
2.3.5 Infektassoziierte intrakranielle Aneurysmen.....	18

2.3.6	Neoplastische Aneurysmen	19
2.4	Aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung	20
2.5	Thromboembolische Komplikationen bei Patienten mit Aneurysmen	28
3	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	30
4	Material und Methode	31
4.1	Modellentwicklung	31
4.2	Anästhesie	31
4.3	Operationstechnik Aneurysmainduktion	32
4.4	Venöse Kontrollangiographien	34
4.5	Operationstechnik Embolisation	35
4.6	Antikoagulation	36
4.7	Einteilung der Gruppen	37
4.7.1	Gruppe 1	37
4.7.2	Gruppe 2	38
4.7.3	Gruppe 3	38
4.7.4	Gruppe 4	38
4.7.5	Gruppe 5	39
4.8	Kontrollangiographie	39
4.9	Euthanasie der Tiere	39
4.10	Histologische Aufarbeitung der Präparate	39
4.10.1	Formalinfixierte Präparate und Immunhistochemie	39
4.10.2	Methylmethacrylat-Fixierung	43
5	Ergebnisse	44
5.1	Gruppe 1	45
5.1.1	Histologie	45

5.2	Gruppe 2.....	46
5.2.1	Histologie	46
5.3	Gruppe 3.....	47
5.3.1	Histologie	47
5.4	Gruppe 4.....	48
5.4.1	Histologie:	48
5.5	Gruppe 5.....	49
5.5.1	Histologie	49
5.6	Vergleich zwischen den Gruppen	50
6	Diskussion.....	51
7	Literatur	57
8	Publikationsliste	63
8.1	Publizierte Abstracts (peer-reviewed)	63
8.1.1	2003	63
8.1.2	2004	63
8.1.3	2005	63
8.2	Publizierte Arbeiten (peer reviewed).....	65
8.2.1	2004	65
8.2.2	2005	65
8.2.3	2006	65
9	Danksagung.....	66
10	Lebenslauf	67

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ADPKD	Autosomal dominant polycystic kidney disease
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
GDC	Guglielmi Detachable Coil
HE	Hematoxylin-Eosin
H&H 1-5	Hunt & Hess 1-5
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
MCA	Arteria cerebri media
MMP	Matrix Metallo Proteinase
NaCl	Natrium Chlorid
NZW	New Zealand White Rabbit
PBS	Phosphat-Buffered-Saline
PICA	Arteria cerebelli posterior inferior
SAB	Subarachnoidalblutung
SHT	Schädelhirntrauma

Der Einfluss verschiedener Antikoagulationsregime auf die Verschluss- und Rekanalisationsrate von Aneurysmen – Eine experimentelle Studie an Kaninchen

Abstract

Zielsetzung

Es ist bekannt, dass bei der Embolisation von Hirnarterienaneurysmen mit Platinspiralen thromboembolische Komplikationen auftreten können. Um dies zu vermeiden, wird den Patienten oft Heparin in unterschiedlicher Dosierung verabreicht. Ziel dieser Arbeit war, ein experimentelles Aneurysmen-Modell in Kaninchen (New Zealand White Rabbits) zu etablieren und an diesem Modell zu evaluieren, ob unterschiedliche Antikoagulationsschemata einen Einfluss auf die Verschlussrate von behandelten Aneurysmen haben. Der Verschluss der Aneurysmen erfolgte endovaskulär mit Platinspiralen bzw. Guglielmi Detachable Coils (GDC).

Material und Methode

Die Aneurysmen wurden in der rechten A. carotis communis bei 29 Kaninchen induziert. Die Kaninchen wurden in 5 Gruppen unterteilt: Gruppe 1 diente als Kontrollgruppe (n=6). In dieser Gruppe wurden die Aneurysmen nicht behandelt und auch keine Antikoagulation verabreicht. In den Gruppen 2-5 wurden die Aneurysmen mit GDC embolisiert. Gruppe 2 (n=5) erhielt keine Antikoagulation, in Gruppe 3 (n=6) wurde Heparin vor Platzierung des ersten Coils gegeben, nach erfolgter Embolisation erhielten die Tiere an den ersten beiden Tagen niedermolekulares Heparin. Gruppe 4 (n=7) erhielt zusätzlich 2 Tage nach Embolisation Aspirin bis zur Euthanasie der Versuchstiere. Gruppe 5 (n=5) erhielt niedermolekulares Heparin bis Studienende.

Die Größe der Aneurysmen wurde nach 3 Monaten angiographisch bestimmt, anschließend erfolgte eine histologische Untersuchung nach Euthanasie der Tiere.

Ergebnisse

Aneurysmen im Größenbereich von 2-6 mm konnten zuverlässig bei den 29 Kaninchen induziert werden, die Durchschnittsbreite lag bei 3,2 mm, die Durchschnittshöhe bei 5 mm. Bei 23 Kaninchen wurden die Aneurysmen embolisiert, 5 Tiere waren von Beginn an als Kontrollgruppe geplant, bei einem Tier ließ sich aufgrund partieller Thrombosierung und geringer Größe das Aneurysma nicht verschließen, so dass dieses Tier der Kontrollgruppe hinzugefügt wurde. Die angiographisch bestimmte Verschlussrate der Aneurysmen lag bei $92,65\% \pm 7,2\%$ Standardabweichung. Die histologischen Untersuchungen zeigten eine Thrombusformation, unabhängig vom benutzten Antikoagulationsschema. Eine Rekanalisation ließ sich nicht nachweisen. Nur in der Gruppe 5, die niedermolekulares Heparin erhielt, war der Thrombus nach 3 Monaten nicht vollständig organisiert insbesondere im Dom des Aneurysmas. Am Aneurysmahals zeigten sich jedoch die gleichen narbenartigen Gewebsformationen wie in den anderen Gruppen.

Diskussion

In dieser Arbeit konnte die Etablierung eines experimentellen Aneurysmamodells gezeigt werden. Durch angiographische und histopathologische Untersuchungen konnte eine hohe Verschlussrate durch Embolisation mit GDC-Spiralen nachgewiesen werden. An diesem Modell können eine biologische Langzeitprognose und der physikalische Effekt der Platinspiralen im Gewebe untersucht werden.

Die Antikoagulation mit Heparin in den ersten Tagen, gefolgt von einer Medikation mit Aspirin - wie in dieser Studie beschrieben - scheint die Verschlussrate von Aneurysmen nicht negativ zu beeinflussen. Niedermolekulares Heparin hingegen scheinen die Thrombusorganisation zu behindern. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Antikoagulation mit Aspirin einer Medikation mit niedermolekularen Heparinen überlegen sein könnte. Dies muss nun in klinischen Studien überprüft werden.

The influence of different anticoagulation regimes on the occlusion and recanalization rate of aneurysms – An experimental study in rabbits

Abstract

Objective

It is well known, that the embolization of aneurysms can be followed by thromboembolic complications. In order to prevent these, patients receive various anticoagulation regimens. Our purpose was to establish an experimental aneurysm model in rabbits (New Zealand White Rabbits) and to determine if different anticoagulation regimens have an influence on the occlusion rate in saccular aneurysms treated with Guglielmi Detachable Coils (GDC).

Materials and Methods

Aneurysms in the right common carotid artery were created in 29 rabbits. We divided the animals into 5 groups: Group 1 served as a control group (n=6) without embolization or anticoagulation. In groups 2 – 5 the aneurysms were embolized with GDC. In group 2 no anticoagulation was given (n=5), in group 3 heparin was given before the placement of the first GDC, then low molecular weight heparin was given for the next two days (n=6). In group 4 additional aspirin was given two days after embolization until sacrifice (n=7), in group 5 heparin was given before the placement of the first coil. From then on a low molecular weight heparin was administered daily until sacrifice (n=5). Aneurysm size was evaluated angiographically three months after coiling, followed by a histological examination.

Results

Aneurysms of 2-6 mm size were reliably created in all 29 animals, mean size was 3,2 mm in height and 5 mm in diameter. Embolization was performed in 23 animals. 5 animals from the group of 29 were initially planned as a control group with no embolization. We added one more animal to the control group whose aneurysm could not be occluded endovascularly because of partial thrombosis and small size of the aneurysm. The angiographically determined mean occlusion rate was $92,65\% \pm 7,2\%$ standard deviation. Histopathologic evaluation showed thrombus formation, regardless of the anticoagulation regime used. The aneurysms

showed no sign of recanalization. Only in the group receiving LMWH for over 3 months the thrombus was focally not properly organized, especially in the dome. The GDC in the neck, however, were surrounded by the same fibrous scar tissue as seen in the other groups.

Conclusion

This work describes establishing an experimental aneurysm model. Angiographic and histopathologic findings demonstrate a high occlusion rate, achieved with embolization with GDC. The model proved useful for the evaluation the biologic long-term prognosis and the physical effects of the GDC .

Anticoagulation with heparin during the first days, followed by aspirin, as described in this study seems unlikely to influence the occlusion rate in aneurysms negatively. LMWH over a longer period, however, could impair thrombus organization. Therefore, regarding thrombus organization an anticoagulation regime with Aspirin seems to be superior to LMWH. This must be verified in a clinical trial.

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsch

1.1.1 Fragestellung

Das Outcome einer Subarachnoidalblutung ist im Wesentlichen davon abhängig, ob ein Aneurysma als Ursache der Blutung gefunden wird. Der Spontanverlauf bei einem nachgewiesenen Aneurysma beinhaltet eine Letalität von 50 – 100% in einem Beobachtungszeitraum von drei bis 23 Jahren. Die Mortalität nach der ersten Blutung beträgt 25%. Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass die Subarachnoidalblutung eine schlechte Spontanprognose hat. Die Ausschaltung des Aneurysmas ist deshalb unbedingt notwendig. Bisher galt als Goldstandard der Aneurysmathherapie das neurochirurgische Clipping des Aneurysmas. Die jüngsten Untersuchungen, hier vor allem die ISAT- Studie, zeigten jedoch, dass die endovaskuläre Therapie der Aneurysmen mit Platinspiralen gleichwertig, nach Ergebnissen der ISAT- Studie, sogar dem Aneurysma Clipping überlegen ist. (71)

Die Aneurysmabehandlung mit endovaskulär eingebrachten Coils hat aber auch einige Komplikationsmöglichkeiten. Neben dem Verschluss eines Trägergefäßes durch die Platinspiralen kann es zu einem Abschwemmen von Platinspiralen kommen. Ein weiteres großes Problem stellen thrombembolische Komplikationen der distalen Gefäßabschnitte dar. Es hat sich gezeigt, dass insbesondere bei Mediaaneurysmen eine thrombembolische Komplikationsrate ohne Antikoagulation in bis zu 37% der Fälle auftritt. In letzter Zeit werden daher zunehmend Antikoagulantien während des endovaskulären Aneurysmaverschlusses eingesetzt. Zurzeit besteht jedoch keine einheitliche Vorgehensweise. (48, 85, 101, 102)

Ziel dieser Untersuchung war deshalb, ein geeignetes Kaninchenmodell zu etablieren und anschließend unterschiedliche Antikoagulationsschemata während und nach der Embolisation anzuwenden, um nachzuweisen, ob die Antikoagulation einen Einfluss auf die Okklusionsrate hat. Hierzu wurden die Tiere in verschiedene Gruppen eingeteilt und unterschiedliche Antikoagulationsschemata durchgeführt. Die Tiere wurden dann anschließend angiographisch und histologisch nachuntersucht, um die Okklusionsrate zu untersuchen. Als Tiermodell wurde das Kaninchen gewählt, dessen Gerinnungssystem dem menschlichen sehr ähnlich ist.

1.1.2 Material und Methoden

Es wurden fünf Gruppen gebildet. Die erste Gruppe diente als Kontrollgruppe ohne Aneurysmaembolisation. In der zweiten bis fünften Gruppe wurden die Aneurysmen mit GDC-Coils embolisiert und verschiedene Antikoagulationsschemata verwendet:

- keine Antikoagulation

- Heparin nach Platzierung des ersten Coils, niedermolekulares Heparin (LMWH, z.b. Clexane) subcutan (s.c.) für 2 Tage
- Heparin nach Platzierung des ersten Coils, ASS bis zum Versuchsende
- Heparin nach Platzierung des ersten Coils, LMWH s.c. bis zum Versuchsende

Die Aneurysmen wurden in der distalen ACC am Abgang aus dem Truncus brachiocephalicus induziert. Hierfür wurde das Gefäß am Hals freipräpariert und kurz unterhalb der Carotisbifurkation ligiert und der Abgang aus dem Truncus mittels eines retrograd zur Blutflussrichtung eingeführten Ballonkatheters okkludiert. Anschließend spritzten wir 100U Schweineelastase in das verbliebene Gefäßlumen welche dort 20 min auf die Gefäßwand einwirken sollte mit dem Ziel die elastischen Fasern zu zerstören. Nach Ablauf der 20 Minuten wurde der Ballon wieder entblockt und aus dem Gefäß entfernt, das Gefäß ca. 1 cm oberhalb des Abgangs aus dem Truncus brachiocephalicus ligiert. Aufgrund der guten Kollateralversorgung über den Circulus Willisii tolerierten alle Tiere den Eingriff gut.

Es hat sich gezeigt dass nach vier Wochen die induzierten Aneurysmen nicht mehr an Größe zunehmen, so dass wir nach diesem Zeitraum die Embolisation vornahmen. (37) Zur Aneurysmaembolisation wurde die Arteria femoralis freipräpariert und über eine 3F Gefäßschleuse ein Mikrokatheter in das Aneurysmalumen vorgeschoben. Über diesen wurden bis zum vollständigen Verschluss GDC-Coils im Aneurysma platziert. Mittels DSA (digitale Subtraktionsangiographie) wurde eine Kontrolle zur Bestätigung des Ergebnisses durchgeführt.

Nach sechs Monaten erfolgte eine venöse Kontrollangiographie über die Ohrvene und die Tiere wurden euthanisiert und die Aneurysmen explantiert und histologisch sowohl anhand von Paraffinschnitten als auch anhand von Schliffpräparaten nachuntersucht.

1.1.3 Ergebnisse

Von den insgesamt 30 operierten Kaninchen verstarb eines an einem Narkosezwischenfall, die anderen 29 tolerierten die Eingriffe gut und wurden auf die oben beschriebenen Gruppen verteilt. Es zeigte sich, dass mit dem von uns verwendeten Modell reproduzierbar Aneurysmen, in einer Größe wie sie auch bei Menschen an Hirnarterien zu finden sind, erzeugt werden konnten. Die Größe der 29 Aneurysmen betrug in der Breite im Mittel $3,24 \text{ mm} \pm 0,43 \text{ mm}$ einfache Standardabweichung, der mittlere Wert bezüglich der Höhe des Aneurysmas betrug $5,05 \text{ mm} \pm 0,64 \text{ mm}$. Die durchschnittliche Okklusionsrate der mit Platincoils embolisierten Aneurysmen lag angiographisch bei $92,65 \% \pm 7,2$.

In der Kontrollgruppe beobachteten wir eine durchschnittliche Verschlussrate von ca. 10%.

Im Vergleich der einzelnen Gruppen mit verschiedenen Antikoagulationsschemata zeigten die Gruppen 2-4 ein konsistentes Ergebnis. Alle Aneurysmen dieser Gruppen wiesen eine hohe Verschlussrate von $95,05\% \pm 5,23\%$ einfache Standardabweichung auf. Sie zeigten allesamt keine Tendenz zu rekanalisieren. Die eingebrachten Platin-Coils waren von narbigem Bindegewebe eingemauert und es fand sich eine Neovaskularisation. Im Gegensatz hierzu standen die Aneurysmen der Gruppe 5 die LMWH als Dauermedikation erhielten. In dieser Gruppe zeigte sich lediglich eine Verschlussrate von durchschnittlich $83\% \pm 4,4\%$ einfache Standardabweichung. Des Weiteren war eine deutliche Rekanalisation zu beobachten und der Anteil des narbigen Bindegewebes um die eingebrachten Coils war insgesamt geringer, es fand sich teilweise frischer Thrombus um die Coils als Zeichen der Rekanalisation.

1.1.4 Diskussion

Das Klippen von Aneurysmen durch den Neurochirurgen war bis vor wenigen Jahren der goldene Therapiestandard. Trotzdem gab es immer wieder Ansätze, alternative, den Patienten weniger belastende, endovaskuläre Techniken zu entwickeln. Ein großer Vorteil ist die minimale Invasivität eines endovaskulären Zuganges zur Okklusion von Aneurysmen. Eine Eröffnung des Schädels und die damit verbundenen lokalen Schädigungen, z.B. durch Spateldruck am Gehirn etc., kommen nicht vor. Das kurzfristige temporäre Ausschalten des aneurysmatragenden Gefäßes entfällt, außer bei der endovaskulären Behandlung mit Polymerisaten (Onyx). (73, 77, 87)

Eine Komplikation bei der endovaskulären Aneurysmathherapie ist das Abschwemmen von Thromben in weiter distal gelegene Gefäßgebiete. Da es kein einheitliches Schema zur Antikoagulation während einer endovaskulären Aneurysmathherapie gibt war die Zielsetzung der Arbeit die Etablierung eines Aneurysmamodells welches es erlaubte Aneurysmen zu induzieren, die eine gleichartige Morphologie und Größe wie intrakranielle Aneurysmen beim Menschen haben und an denen sich der Einfluss verschiedener Antikoagulationsregime auf die Rekanalisations- und Verschlussrate untersuchen lies. Die Aneurysmen sollten ähnlichen Scherkräften ausgesetzt sein wie Bifurkationsaneurysmen (2, 34, 54-56, 61), welche beim Menschen am häufigsten auftreten. Des Weiteren sollten die Aneurysmen ohne große chirurgische Kenntnisse induzierbar sein. Vorherige Aneurysmenmodelle benutzten oft Seitenwandaneurysmen. Bei diesen Modellen wurden Venenpatches an die Seitenwand der A. carotis genäht (4, 65). Diese Modelle haben den Nachteil, dass sie chirurgisch relativ anspruchsvoll sind und dass die Morphologie der Venenwand nicht der Wand einer Hirnarterie entspricht. Seitenwandaneurysmen sind sehr viel geringeren Scherkräften ausgesetzt als Bifurkationsaneurysmen, Effekte wie Rekanalisierung und Coil-Kompaktierung treten hier in sehr viel geringerem Maße auf und sind daher nicht auf Bifurkationsaneurysmen zu übertragen.

Wir konnten zeigen, dass wir mit dem gewählten Aneurysmamodell (20) in der Lage waren Aneurysmen zu erzeugen welche von Größe und Form konstant und ähnlich wie intrakranielle Aneurysmen bei Menschen konfiguriert waren. Die von uns erreichte durchschnittliche Okklusionsrate war durchaus vergleichbar mit der Okklusionsrate welche man bei einem ähnlich konfigurierten menschlichen intrakraniellen Aneurysma erzielen kann. Im Vergleich der verschiedenen Antikoagulationsregime zeigten sich jedoch Unterschiede. In unserer Studie zeigte sich kein Unterschied im Bezug auf die Rekanalisationsrate und Okklusionsrate in den Gruppen die keine Antikoagulation, nur Heparin nach Platzierung des ersten Coils, Heparin nach dem ersten Coil und dann 2 Tage post interventionem LMWH subkutan oder Heparin nach dem ersten Coil und ASS lebenslang erhielten (Gruppe 2-4). Im Gegensatz hierzu ließ sich in der Gruppe welche nach Platzierung des ersten Coils Heparin erhielt und LMWH lebenslang erhielten eine deutliche Rekanalisierungstendenz und eine geringere Okklusionsrate beobachten. In den durchgeführten Kontrollbluttests zur Bestimmung der Blutungszeit bzw. des Anti-Xa Spiegels zeigte sich das die Tiere, deren Gerinnungssystem dem des Menschen sehr ähnlich ist, allesamt eine verlängerte Blutungszeit hatten, vergleichbar mit einem Menschen der täglich ASS 100mg einnimmt bzw einen Anti-Xa Spiegel vergleichbar mit einem Menschen der gewichtsadaptiert LMWH z.b. Clexane subkutan injiziert bekommt. ASS 100 lebenslang ist ein gängiges Antikoagulationsschema welches bei Stentpatienten zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse bzw zur Prophylaxe einer Stentrestenose eingesetzt wird. Da die tägliche Gabe von ASS die Rekanalisierungstendenz und Okklusionsrate von unseren experimentellen Aneurysmen nicht negativ beeinflusst hat, lässt sich hieraus schlussfolgern das ein Antikoagulationsregime mit ASS einem Regime mit LMWH überlegen ist bezüglich der Rekanalisations- und Okklusionsrate bei Aneurysmen. Dies kann somit einen wichtigen Beitrag leisten zur Verhinderung von thromboembolischen Komplikationen in der endovaskulären Aneurysmathherapie.

Nach den Ergebnissen unserer Studie ist eine Beeinträchtigung der Okklusions- und Rekanalisationsrate im Aneurysma durch antikoagulative Dauermedikation mit ASS 100 nicht zu erwarten. Wir sind daher der Ansicht, dass eine Antikoagulation während und nach dem Eingriff sinnvoll, ja sogar unverzichtbar ist, um die Gefahr thromboembolischer Komplikationen zu minimieren.

Weitere, auch klinische Studien müssen zeigen, ob nicht eine Gabe neuer Thrombozytenaggregationshemmer mit guter Steuerbarkeit während der Aneurysmenembolisation sinnvoll ist.

1.2 Englisch

The influence of different anticoagulation regimes on the occlusion and recanalization rate of aneurysms – An experimental study in rabbits

1.2.1 Aim of the study

The spontaneous course of a subarachnoid hemorrhage depends essentially on whether an aneurysm is found as the cause of the bleeding or not. A SAH with a proven aneurysm has a lethality of 50 - 100% in an observation period of three to 23 years. The mortality after the first bleeding amounts to 25%. Looking at these data it is evident that the subarachnoid hemorrhage has a bad prognosis. The elimination of the aneurysm is therefore essential. So far the neurosurgical clipping of the aneurysm was considered the gold standard in aneurysm therapy. Recent studies showed however that the endovascular therapy of aneurysms with platinum coils is equivalent to aneurysm clipping. Looking at the results of the ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) study the endovascular therapy is superior to the surgical approach.

However, during or after endovascular aneurysm treatment with platinum coils some complications like occlusion of the parent vessel or a dislocation of the coils can occur. Thromboembolic complications in the distal vessels represent a further major problem. Without anticoagulation patients with aneurysms in the MCA are known to show thromboembolic complications in up to 37%. Therefore anticoagulants are increasingly used during the endovascular aneurysm therapy, although currently there is no uniform treatment regime.

Thus the goal of this study was to establish a suitable rabbit model and to test different anticoagulation regimes during and after embolization. This study should clarify whether anticoagulation has an influence on the occlusion rate of aneurysms. The animals were divided into five different groups with different anticoagulation regimes. In order to determine the occlusion rate, the animals were examined angiographically and histopathologically. The rabbit model was chosen as the coagulation system is similar to that of humans.

1.2.2 Materials and methods

Five groups were formed. The first group served as a control group without aneurysm embolization. The aneurysms from group two to five were treated using GDC-Coils and different anticoagulation regimes:

- No anticoagulation
- Heparin after placement of the first coil, LMWH for 2 days

- Heparin after placement of the first coil, then ASS
- Heparin after placement of the first coil, then LMWH

The aneurysms were induced in the distal CCA. For this the vessel was surgically exposed at the neck and a 3F balloon catheter was introduced in a retrograde fashion into the vessel lumen and placed within the brachiocephalic trunc in order to occlude the origin of the vessel. After that we injected 100U porcine elastase into the remaining vessel lumen to destroy the elastic fibers of the vessel wall. The balloon was then deblocked, removed and the vessel itself ligated 1 cm above its origin from the brachiocephalic trunc.

Due to the good collateralization over the circle of willis all animals tolerated the procedure well. It has been shown that aneurysms remain stable after four weeks so that we performed the embolization after this period. For the embolization of the aneurysm the right femoral artery was surgically exposed and a microcatheter was advanced into the aneurysm lumen via a 3F vascular sheath. The aneurysms were occluded with GDC-Coils and the specific anticoagulation regime used. A digital subtraction angiography series was performed after placement of the last coil to determine the occlusion rate.

After six months a venous control angiography via the ear vein was made before sacrifice. The aneurysms were explanted and examined histopathologically.

1.2.3 Results

30 rabbits were operated on, one died due to anesthetic complications, the other 29 tolerated the procedure well and were divided into the different groups. We could induce aneurysm of similar size and configuration as human intracranial aneurysms. The width of the 29 aneurysms was approximately $3.24 \text{ mm} \pm 0.43 \text{ mm}$ simple standard deviation, the average height of the aneurysms was $5.05 \text{ mm} \pm 0.64 \text{ mm}$. The average angiographically determined occlusion rate of the aneurysms treated with GDC was $92,65 \% \pm 7,2$.

In the control group we observed an average occlusion rate of 10%. When comparing groups 2-4 the occlusion rates did not differ. All aneurysms of these groups had a high occlusion rate of $95,05\% \pm 5.23\%$ simple standard deviation with no tendency to reanalyze. The platinum coils were immured by connective tissue with signs of neovascularization, but no signs of recanalization. However, the aneurysms of group 5, the LMWH group, showed an occlusion rate of only $83\% \pm 4.4\%$ simple standard deviation. Furthermore we observed recanalization, less organized scar tissue, and partially organized fresh thrombus.

1.2.4 Discussion

Clipping of intracranial aneurysms was, until a few years ago the gold standard in aneurysm therapy. Nevertheless there was always research going on to develop a less invasive and less stressful procedure for the patient with an endovascular approach. A big advantage of the endovascular techniques is the minimal invasiveness of the procedure. A trepanation is not necessary, so local damage, e.g. by spatula pressure on the brain etc., does not occur. A temporary occlusion of the parent vessel is not necessary, except when using an endovascular technique with polymers (Onyx).

A major complication of the endovascular treatment of aneurysms is the occurrence of thromboembolic events. Until now no uniform anticoagulation regime exists. The aim of this study was to establish a working animal model that allowed inducing aneurysms of similar size and morphology as those found in humans. In addition the influence of different anticoagulation regimes on the recanalization- and occlusion rate should be monitored. The shear stress should be similar to that of bifurcation aneurysms, the most common form of human intracranial aneurysms (2, 32, 52-54, 59). Previous aneurysm models often used sidewall aneurysms. These are very complicated to induce. In these models vein patches were sewn to the arterial wall, which is a challenging surgical procedure, resulting in aneurysms that experience almost no shear stress and that have a venous wall that isn't comparable to the wall of intracranial arteries (4, 63). This means that the recanalization rate and the rate of coil compaction can't be compared to those of bifurcation aneurysms.

We could induce aneurysms of similar size and morphology as intracranial human aneurysms. (KALLMES) The average occlusion rate achieved was comparably to the occlusion rate in the treatment of human intracranial aneurysm of similar configuration. When comparing the different anti-coagulation regimes differences occurred. No difference could be observed between the groups that didn't receive anticoagulation, the groups were only heparine after placement of the first coil was used and the group were heparine was administered after the first coil and then LMWH for two days postinterventional or heparine after the first coil and then ASS for the duration of the study (group 2-4). In contrast to these groups was the group that received heparine after the first coil and LMWH for the duration of the study. In this group we observed a tendency for recanalization and a lower occlusion rate of the aneurysms. The control blood tests for the determination of the bleeding time and the anti-Xa level showed results, comparable to a human who takes ASS 100 or gets LMWH body weight adapted. ASS 100 is a common anticoagulation regime that is used to prevent thromboembolic events and restenosis in patients who have been treated with stents. Since in our study the daily administration of ASS did not affect the recanalization- and occlusion rate negatively it can be concluded that

an anticoagulation regime with ASS is superior to one with LMWH regarding the occlusion- and recanalization rate of aneurysms. This can play an important role in the prevention of thromboembolic events during the endovascular aneurysm therapy.

The results of our study show that an impairment of the occlusion- and recanalization rate in the aneurysms is not to be expected with an anticoagulative continuous medication with ASS. We are therefore of the opinion that anticoagulation is needed during endovascular treatment of intracranial aneurysms to minimize the occurrence of thromboembolic events. However, further clinical studies must show whether the administration of new anticoagulants with better controllability will change aneurysm therapy.

2 Einleitung und Stand der Forschung

2.1 Einleitung

Hirnarterienaneurysmen sind umschriebene Ausstülpungen der Gefäßwand, die meist sackförmig konfiguriert sind und idiopathisch auftreten. Man definiert sie als fokale Gefäßerweiterung. Klassifiziert werden sie nach Form und Ätiologie. Ätiologisch unterscheidet man echte von so genannten falschen Aneurysmen. Echte Aneurysmen sind mit 98% die am häufigsten vorkommenden, sie entstehen aus einer anlagebedingten Schwäche der Gefäßwand. Hierbei handelt es sich am wahrscheinlichsten um eine kongenital erworbene Reduktion in Dichte und Anzahl der elastischen Fasern in zwei Gefäßwandschichten, der Elastica und der Media. Meistens entstehen sie an Gefäßaufzweigungen des Circulus Arteriosus Willisii. Sie haben dünne Wände die meist nur aus teils endothelialisiertem kollagenem Bindegewebe mit irregulär eingestreuten glatten Muskelzellen bestehen. Eine Elastika fehlt definitionsgemäß. In ihrer Form präsentieren sich Hirnarterienaneurysmen meist als sackförmig (60-90%). (10) Sie sitzen dann entweder gestielt mit einem Aneurysmahals auf dem Gefäß auf, oder sie sitzen breitbasig an der Arterienwand. Fusiforme bzw. spindelförmige Aneurysmen sind sehr viel seltener anzutreffen. Selten kann eine Ursache für die Entstehung eines Aneurysmas gefunden werden. Die eigentliche Pathophysiologie der Aneurysmaentstehung ist noch ungeklärt und wird kontrovers diskutiert. Man geht von einer Kombination von kongenitaler Prädisposition, Arteriosklerose, Hypertonie und hämodynamischen Faktoren aus, die letztendlich zur Ausbildung eines Aneurysmas führen.

2.2 Ätiologie intrakranieller Aneurysmen

2.2.1 Strukturelle Faktoren

Die Gefäßwände von intrazerebralen Arterien sind anders aufgebaut als die von peripheren Arterien. Die Adventitia ist dünn, es gibt nur eine Lamina elastica und zusätzlich weist die Tunica Media an Gefäßbifurkationen Schwächen auf. Aus diesen Gründen tendieren intrakranielle Arterien häufiger dazu Aneurysmen zu entwickeln. Dies wird durch Wandschädigungen z.B. im Rahmen der Arteriosklerose noch verstärkt, aber auch Traumata oder Infektionen/Entzündungsreaktionen können Ursachen für ein Aneurysma darstellen.

Frühere Autoren waren, nachdem sie festgestellt hatten, dass intradurale Arterien dünnere Wände haben als extradurale, der Ansicht, dass Aneurysmen kongenital durch Gefäßwandschwäche entstehen. (27, 42) Andere Autoren zeigten, dass die Tunica media an den intrazerebralen Gefäßaufzweigungsstellen unzureichend ausgebildet war und sahen hierin den Grund für die Gefäßwandschwäche. Die Ausbildung eines Aneurysmas erfolgt durch Ausstülpung

der Tunica intima durch die strukturell geschwächte darüber liegende Muskelschicht. (12, 33, 35) Dies schien die Genese sakkulärer Aneurysmen an Gefäßaufzweigungsstellen zu erklären.

Das Konzept der kongenitalen Aneurysmaentstehung wurde kontrovers diskutiert, da andere Autoren zeigen konnten, dass sowohl die Häufigkeit von Gefäßwanddefekten als auch die Häufigkeit von Aneurysmen in der älteren Bevölkerung höher war. (106) Dies führte zu dem Schluss, dass die Defekte in der Tunica media, die durch den gegenseitigen Zug longitudinal verlaufender Muskelfasern entstehen eher als Konsequenz des Aufbaus der intrazerebralen Gefäße gesehen werden sollte denn als kongenital bedingte Wandschwächen. Und obwohl sie zur Aneurysmenentstehung beitragen, stellen sie per se keinen pathologischen Zustand da und sind nicht zwangsläufig deren Auslöser. (103, 105)

2.2.2 Hämodynamische Faktoren

Turbulenzen des arteriellen Blutflusses als Grund für das Entstehen von intrazerebralen Aneurysmen wurde ebenfalls diskutiert. (46) Turbulenzen treten am häufigsten an Bifurkationsstellen auf sowie in Arterien mit hohem Blutfluss. Dies führt zu einer Degeneration der elastischen Fasern und einer strukturellen Ermüdung. Obwohl der maximale Stress auf die Gefäßwände nicht direkt an der Bifurkation, sondern oberhalb einwirkt, führt er dennoch zu einer lokalen Degeneration der Tunica interna, welcher die Bildung einer aneurysmatischen Aussackung begünstigt, wie z.B. bei der poststenotischen Dilatation. (83, 104) Wenn diese aneurysmatische Aussackung einmal geformt ist, bedingen die Turbulenzen und der Blutfluss in der Aussackung die Vergrößerung derselben und die mögliche Ruptur. (28, 29)

Intrazerebrale Aneurysmen entstehen unter verschiedenen Bedingungen, welche eine Veränderung des intrazerebralen Blutflusses bewirken. Aneurysmen entstehen an hypertrophierten intrazerebralen Gefäßen welche mit arteriovenösen Malformationen assoziiert sind. Die hier entstehenden Aneurysmen können entweder direkt an den zuführenden Gefäßen entstehen oder an Gefäßen in der näheren Umgebung. In diesem Fall führt der erhöhte Blutfluss zur Entstehung der Aneurysmen eher als der zugrunde liegende Pathomechanismus, der für die Entstehung der arteriovenösen Malformation verantwortlich ist. Die Häufigkeit von Aneurysmen, die nicht direkt an zuführenden Gefäßen zu einer arteriovenösen Malformation entstehen, ist nicht höher wie die in der Normalbevölkerung. Diese Aneurysmen können daher auch als inzidentuell betrachtet werden. (9, 25, 28, 29, 62, 79, 83, 109, 114)

Des Weiteren können anatomische Variationen des Circulus Willisii Veränderungen in der lokalen Hämodynamik verursachen. Diese Veränderungen können ebenfalls die Entstehung von Aneurysmen begünstigen. (53, 124)

2.2.3 Pathophysiologie

Inwiefern arterieller Bluthochdruck die Entstehung eines Aneurysmas beeinflusst, ist nicht eindeutig geklärt, allerdings fördert ein Bluthochdruck die Größenzunahme eines bestehenden Aneurysmas und kann letztendlich dessen Ruptur bedingen. (81, 107) Bei Patienten mit autosomal dominant vererbten polyzystischen Nieren (ADPKD) gilt die höhere Inzidenz ein intrakranielles Aneurysma zu entwickeln und eine Subarachnoidalblutung zu erleiden als gesichert. Rund ein Drittel dieser Patienten haben eine positive Familienanamnese für intrazerebrale Aneurysmen. Wenn diese Patienten eine Subarachnoidalblutung erleiden, so treten diese Blutungen früher auf als in der Normalbevölkerung (Normalbevölkerung 57 Jahre, ADPKD-Patienten 53 Jahre), des Weiteren ist bei den ADPKD-Patienten die Geschlechterrelation von Frauen: Männern 1:1,6 in der Normalbevölkerung verschoben. Im Kollektiv der ADPKD-Patienten beträgt der Frauenanteil 67%. (38, 89)

Bei anderen erblich bedingten Krankheiten wie z.B. Marfan-Syndrom und Ehlers-Danlos-Syndrom wird der Zusammenhang mit dem Entstehen eines intrakraniellen Aneurysmas kontrovers diskutiert. Hier wird davon ausgegangen, dass bei erblich bedingten Bindegewebsschwächen, die mit einem Defekt im Aufbau von Kollagen in der Arterienwand oder Elastin

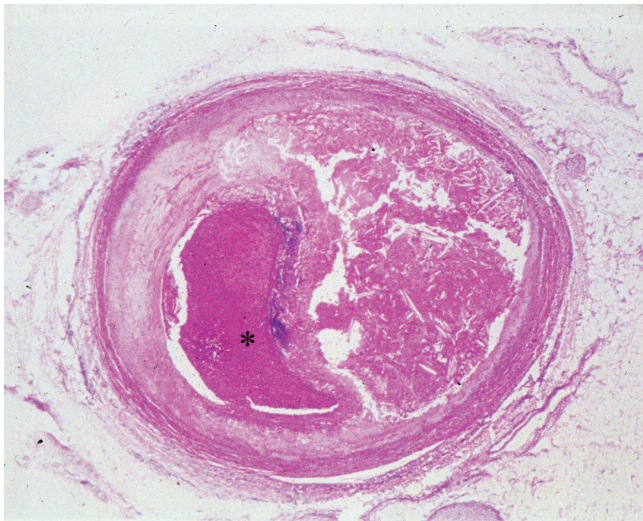


Bild 1: histologischer Schnitt eines arteriosklerotisch veränderten Gefäßes in HE Färbung in 40x Vergrößerung. Das Lumen () ist zu 2/3 von Cholesterinkristallen, Kalk und atheromatösem Material eingeengt.*

einhergehen, das Risiko, ein intrakranielles Aneurysma und/oder eine Subarachnoidalblutung in einem geringeren Alter wie die Normalbevölkerung zu erleiden, erhöht ist. Beim Marfan-Syndrom liegt ein Defekt auf dem Chromosom 15 am FBN1-Gen vor, welches für Fibrillin kodiert, einem essentiellen Bestandteil von Elastin, einem Bestandteil der Arterienwand. Das Ehlers-Danlos-Syndrom ist eine heterogene Gruppe von Krankheiten, von denen der Typ IV, bei dem es zu einem Defekt im Typ III Kollagen kommt, mit einem höheren Risiko in Verbindung gebracht wurde, ein intrakranielles Aneurysma und/oder eine

Subarachnoidalblutung früher wie die Normalbevölkerung zu erleiden. (90-92, 99, 107, 112, 115) Bei einer Studie, die Familien untersuchte, in denen mehrere Personen intrakranielle Aneurysmen entwickelt hatten, aber nicht an einer erblichen Krankheit litten wie z.B. ADPKD,

Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom, kam man zu dem Schluss, dass das höhere Risiko im höheren Lebensalter ein intrakranielles Aneurysma zu entwickeln möglicherweise einem multifaktoriellen Erbgang unterliegt. (121) In einer kürzlich erst in Neurology veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass bei familiärer Häufung die Aneurysmen im Median um 2,9 mm größer waren und an der Mediabifurkation lagen. Zudem waren in 26% im Vergleich zu 10% bei den nicht familiären Aneurysmen mehrere Aneurysmen zu finden. (13, 86, 111, 119)

Der Faktor Arteriosklerose als Ursache von Aneurysmen wird generell anerkannt. Atheromatöse Plaques, welche sich an die Gefäßwand anlagern und diese verdicken, zerstören die Lamina elastica über weite Strecken und schwächen somit die Fähigkeit der Gefäßwand, dem intraluminalen Druck standzuhalten. Dies führt zu einer Elongation und Dilatation des Gefäßes und letztendlich kann dies die Ausbildung eines Aneurysmas bedingen. Dieser Effekt lässt sich sowohl angiographisch als auch histopathologisch nachvollziehen.



Bild 2 : DSA einer artherosklerotisch veränderten ACC. Darstellung der Carotisbifurkation. Hier zeigt sich eine ulcerativ bedingte Stenose der ACI.



Bild 3 : DSA der A. vertebralis mit Darstellung einer Gefäßelongation und artherosklerotischen Wandveränderungen.

2.3 Makroskopische und mikroskopische Erscheinungsformen

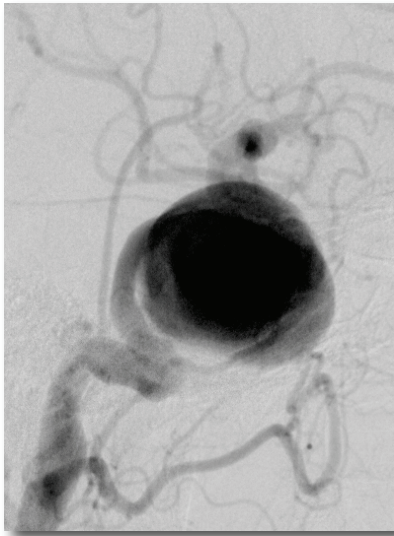


Bild 4 : DSA eines ACI Aneurysmas im Syphonbereich

Grundsätzlich muss man echte von so genannten falschen Aneurysmen unterscheiden. Bei Letztgenannten handelt es sich nicht um Gefäßaussackungen, sondern um einen kompletten Gefäßwandinriss, der in den meisten Fällen zu einer perivasalen Blutung führt mit Ausbildung eines Hämatoms. Wenn dieses Hämatom nun organisiert wird, formt es mit dem Gefäßlumen den Sack eines falschen Aneurysmas. Die Wand dieses Aneurysmas besteht aus organisiertem Thrombus. Intrakraniell kommen diese Aneurysmen - wenn überhaupt - als Folge eines Traumas vor. (15)

Auf die verschiedenen Erscheinungsformen und Ursachen von echten Aneurysmen wird im Folgenden eingegangen.

2.3.1 Sackförmige Aneurysmen

Die meisten intrakraniellen Aneurysmen sind sackförmig (60-90%). Sie sitzen meist gestielt mit einem Aneurysmahals und einem Aneurysmasack, oder breitbasig, auf der Arterienwand. Sie entwickeln sich zumeist an Gefäßgabelungsstellen und sind am häufigsten (85%) am Circulus arteriosus willisii lokalisiert. Ein Grund für diese Lokalisation scheint die besondere Lage unter der weichen Hirnhaut und der

mangelnde Gewebebegegendruck zu sein. Die Prädispositionsstellen für die Entstehung sakkulärer Aneurysmen sind die Gabelungsstellen der Arteria communicans anterior, die Aufzweigung der Arteria communicans posterior mit der Arteria carotis interna, sowie an der Bifurkation

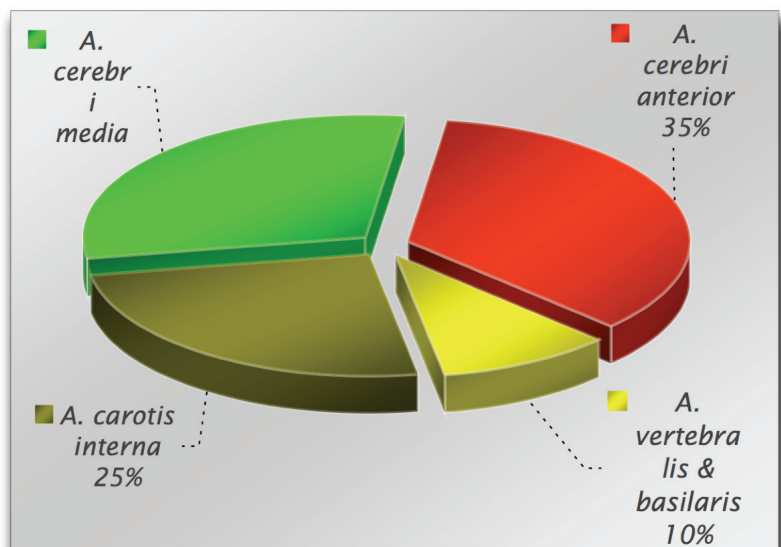


Diagramm 1 : Häufigkeitsverteilung cerebraler Aneurysmen (15, 124, 125)

der Arteria carotis interna sowie an der Bifurkationsstelle der Arteria cerebri media. Weitere Prädispositionsstellen sind der Basilariskopf, die Gabelung der Arteria basilaris mit der Arteria cerebelli superior oder der Arteria cerebelli superior anterior inferior und die Gabelung der Arteria vertebralis mit der Arteria cerebelli inferior posterior. 10 – 30 % der Patienten haben multiple Aneurysmen. In 10 – 20 % der Fälle findet sich ein weiteres Aneurysma auf der kontralateralen Seite. Bei der Entstehung des Aneurysmas kommt es in der Regel zu einer Ausbildung eines Halses und eines Aneurysmasackes. Die Weite des Halses und des Aneurysmasackes entscheiden über die weitere Therapie. (15, 124, 125)

Die Größe eines Aneurysmas wird in den meisten Fällen angiographisch bestimmt. Da ein Teil innerhalb des Aneurysmas oft thrombosiert ist, zeigt das Angiographiebild nicht immer die wahre Größe eines Aneurysmas, weil das Kontrastmittel den Thrombus nicht darstellt.

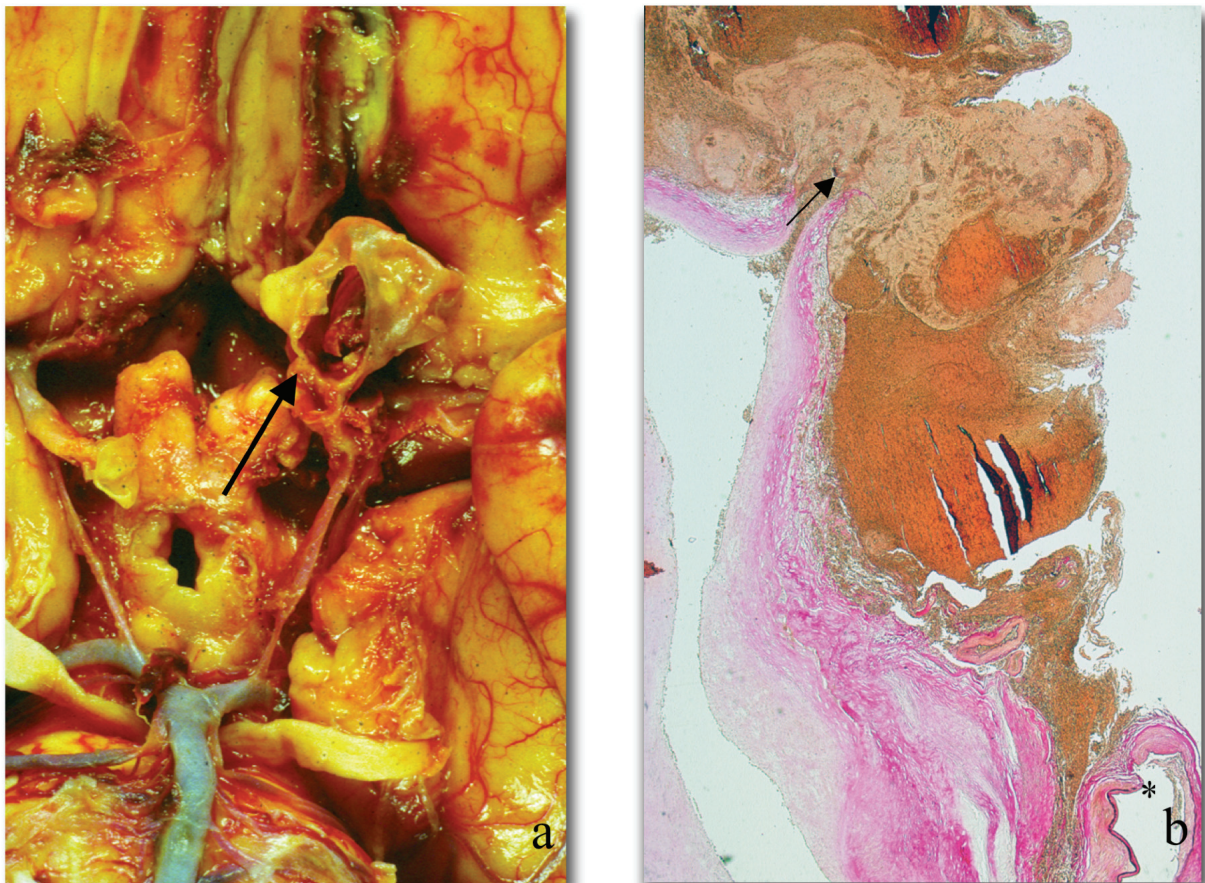


Bild 5 : 5a zeigt ein makroskopisches Bild eines rupturierten ACI Aneurysmas nach Entfernung des subarachnoidalen Blutes und Freipräparierung im frischen Zustand. 5b stellt ein histologisches Bild in 40x Vergrößerung eines rupturierten Aneurysmas in EVG Färbung dar. Der Stern () zeigt das aneurysmatragende Gefäß, der Pfeil die Rupturstelle mit einem frischen Blut-Fibringerinnsel.*

Des Weiteren kann man anhand einer Angiographie keine Aussage über die Wanddicke eines Aneurysmas machen. Trotz dieser „Nachteile“ wird die Angiographie normalerweise dazu

benutzt, die Größe eines Aneurysmas zu bestimmen. Aneurysmen werden als „giant aneurysms“ beschrieben, wenn ihr Durchmesser mehr als 25mm beträgt. Bei kleineren Durchmessern spricht man von „small“ oder „large aneurysms“. Ist der Aneurysmahals größer als 4 mm im Durchmesser spricht man von einem so genannten „wide-neck-aneurysm“. Bei diesen „wide-neck-aneurysms“ können abgehende Gefäße ihren Ursprung direkt im Aneurysmahals haben. Dies tritt besonders häufig bei Aneurysmen auf, die an Gefäßaufzweigungsstellen entstehen. Bei besonders großen Aneurysmen kommt es oft zur intraluminalen Thrombenentstehung. Diese Thromben können den Aneurysmasack in mehrere Lumen unterteilen. Je größer ein Aneurysma ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer Wandverkalkung kommt; dieses Aneurysma kann dann unter Umständen im CT diagnostiziert werden.

Mikroskopische Anatomie:

Die Wände intraduraler Arterien sind dünner als die peripherer Arterien mit ihren drei Wandschichten (Intima, Media, Adventitia). Die Intima besteht aus einer inneren Endothelschicht, einer darüber liegenden Kollagenschicht, sowie der Lamina elastica interna. In der Media fehlt die Lamina elastica externa und sie selbst ist dünn bzw. an Gefäßaufzweigungsstellen schwächer ausgebildet. Die Adventitia intraduraler Arterien ist dünner als die gleichgroßer extraduraler Arterien. Die Wand eines sackförmigen Aneurysmas besitzt keine Lamina elastica interna und keine Media. Die elastischen Fasern der Elastika brechen abrupt am Aneurysmahals ab, die glatten Muskelzellen sind stark vermindert und an den meisten Stellen überhaupt nicht mehr nachweisbar. Nur in kleinen Aneurysmen lässt sich eine intakte Endothelschicht nachweisen, in großen Aneurysmen ist diese Schicht aufgerissen. Hier besteht die Wand fast ausschließlich aus kollagenfaserreichem Gewebe. Die Ausdünnung der Wand tritt am häufigsten am Dom auf, hier sind mechanische Beanspruchungen durch den Blutdruck besonders hoch. Dies ist auch die Stelle, an der am häufigsten Rupturen auftreten.

Das Innere eines Aneurysmas kann glatt oder uneben sein, je nachdem, ob eine Intimaverdickung stattgefunden hat, oder ob sich ein Thrombus an die Wand angelagert hat. Diese Verdickungen können z.B. nach Rupturen auftreten. Es handelt sich in diesem Fall um reparative Vorgänge. Man findet in diesen Wandstellen oft Endothelzellen, Fibroblasten, Entzündungszellen und elastischen Fasern. Oft ist in diese Wandstellen Calcium eingelagert. Man geht davon aus, dass die Vergrößerung eines Aneurysmas durch einen Zyklus von Gefäßwandschaden und Reparatur bedingt sind.(15)

2.3.2 Nicht-sackförmige Aneurysmen

Fusiforme Aneurysmen entstehen meist durch massive arteriosklerotische Veränderungen oder durch fokale Gefäßverletzungen. Zuerst entsteht eine ektatische Wanderweiterung - bedingt durch einen Verlust von Wandelastizität. Am häufigsten betroffen sind die Arteria vertebralis, Arteria basilaris und die Arteria carotis interna. Die Umwandlung von ektatisch aufgeweitetem Gefäß zu einem fusiformen Aneurysma wird wahrscheinlich durch Degeneration der Gefäßwand in Kombination mit Pulsationen der Blutsäule verursacht. Fusiforme Aneurysmen treten häufiger bei Männern auf als bei Frauen auf. Sie kommen am häufigsten im höheren Lebensalter vor. Ihr Aussehen reicht von einfachen fusiformen Erscheinungsformen bis hin zu komplexen Veränderungen des zuführenden Gefäßes.

Mikroskopische Anatomie:

Die Elastika zeigt Zeichen der Degeneration mit Aufsplitterung. In der Gefäßwand findet man ausserdem Cholesterinplaques, Entzündungszellen und kleine Wandinblutungen. Im Lumen finden sich oft kleine wahnhaftende Thromben. In den seltenen Fällen, in denen fusiforme Aneurysmen bei Kindern oder Jugendlichen aufgetreten sind, fand man meist ein Fehlen der Lamina elastica interna sowie eine Verminderung der Muskelzellen der Media ohne degenerative Veränderungen (15).

2.3.3 Traumatische intrakranielle Aneurysmen

Traumatische Aneurysmen können echte, falsche oder gemischte Typen sein. Hier ist das Ausmaß des Wandschadens entscheidend für die Art des entstehenden Aneurysmas. Ist z.B. die Wand komplett eingerissen, formiert sich ein falsches Aneurysma, sind hingegen alle Wandschichten bis auf die Adventitia zerstört, kann sich eine Dissektion ausbilden. Traumatische Aneurysmen sind eher selten. Meist sind sie Folge einer nicht penetrierenden Schädelverletzung. Sie können jedoch auch nach offenen Schädelverletzungen oder nach Operationen auftreten. Am häufigsten treten sie an den großen Hirnbasisarterien auf, können jedoch in seltenen Fällen auch kleine Arterien betreffen. Verursacht werden können sie z.B. durch Schädelbasisfrakturen oder durch Schrapnellverletzungen. Der weitere klinische Verlauf lässt sich nicht voraus sagen. Sie können an Größe zunehmen, spontan thrombosieren oder auch rupturieren.

Mikroskopische Anatomie:

Die mikroskopischen Funde sind sehr variabel. Der partielle Zerfall im perivasalen Hämatom formt das Lumen des Aneurysmas; die Wand besteht aus einer Schicht aus Fibrin. Histologisch sehen diese Aneurysmen aus wie Rupturstellen in einem sackförmigen Aneurysma. Ist

die Arterienwand nicht vollständig eingerissen, kann hieraus ein gemischer Typ entstehen, d.h. das Aneurysma besitzt sowohl Anteile eines echten Aneurysmas als auch Anteile eines falschen Aneurysmas. Da diese falschen Aneurysmen keine richtige Wand besitzen ist bei ihnen eine endovaskuläre Therapie kontraindiziert, so dass in diesen Fällen als einzige Therapiemöglichkeit oft der Verschluss des Trägergefäßes bleibt.(15)

2.3.4 Intrakranielle Dissektionsaneurysmen

Dissektionen sind dadurch charakterisiert, dass es zu einem Eindringen des Blutflusses in die Arterienwand kommt und zu einem Fortleiten desselben in der Wand über eine gewisse Strecke. Es kann zu zerebralen Ischämien führen, wenn intra- oder extradurale Arterien hiervon betroffen sind. Häufiger sind die extraduralen Arterien betroffen. Auslöser für Dissektionen können geschlossene oder penetrierende Verletzungen sein. Früher war ein häufiger Auslöser iatrogener Natur. In der Angiographie wurde oft die Arteria Carotis direkt anpunktiert mit dem Risiko, hierbei eine Dissektion zu verursachen. Tritt eine Dissektion auf kann diese entweder das Lumen des Gefäßes verlegen - mit der Folge einer Ischämie - oder durch einen zweiten Riss in der Gefäßwandschicht kann der ursprüngliche Blutfluss wieder in das Lumen des Gefäßes geleitet werden. In seltenen Fällen kann es auch zu einer Ruptur des Gefäßes kommen mit der Folge einer Subarachnoidalblutung. Dissektionen sind mit hohen Mortalitätsraten assoziiert. Diagnostiziert werden sie entweder in der konventionellen DSA oder mittels MRT. Therapeutisch können Dissektionsaneurysmen auf verschiedenen Arten angegangen werden. Man kann sie entweder chirurgisch versorgen - mit eventuellem Verschluss des Trägergefäßes und Schaffung eines Bypasses - oder man kann sie endovaskulär behandeln, indem man an der Stelle, an der die Dissektion aufgetreten ist, einen Stent einbringt.

Mikroskopische Anatomie:

Mikroskopisch findet sich oft ein Thrombus im falschen Lumen sowie im echten Lumen des Gefäßes, wenn dieses verschlossen ist. Auch in den dahinter liegenden Gefäßabschnitten kann es zur Thrombenbildung kommen. Diese können wiederum eine Emboliequelle darstellen.(3, 23, 24, 116)

2.3.5 Infektassoziierte intrakranielle Aneurysmen

Infektassoziierte intrakranielle Aneurysmen wurden früher auch als mykotische Aneurysmen bezeichnet. Entstehen können sie auf 3 verschiedene Arten:

- als Folge eines septischen Embolus im Rahmen einer Endokarditis
- im Rahmen von nicht-bakteriellen Infektionen oder Pilzinfektionen eventuell in Kombination mit einem Immundefizit
- als Folge einer fortgeleiteten Infektion aus dem extravasalen Raum z.B. einer Meningitis oder einer Osteomyelitis

Bei den ersten beiden Arten bleibt ein septischer Embolus an einer Arterienaufzweigung oder wesentlich häufiger an der Hirnoberfläche in einer Endarterie stecken und löst hier eine lokale Arteriitis mit Schwächung der Wand aus. Im letzteren Fall nimmt die Arteriitis ihren Ursprung von der Adventitia, jedoch mit demselben Resultat.

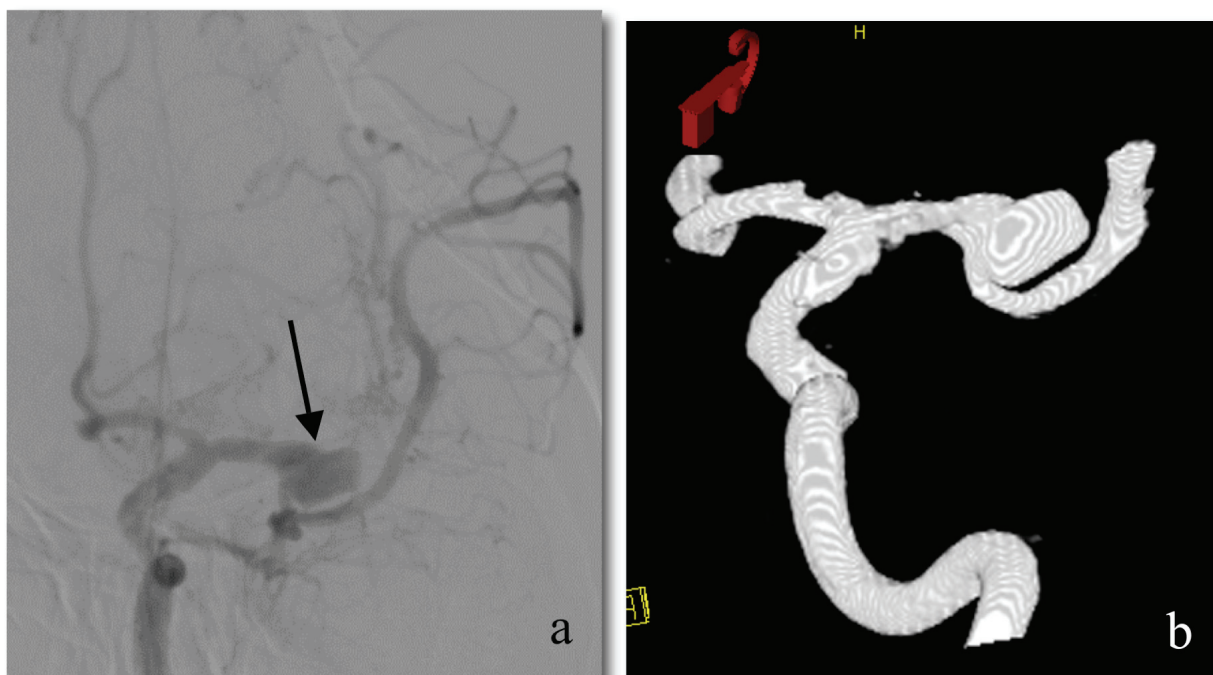


Bild 6 : Bild 6a zeigt die digitale Subtraktionsangiographie eines mykotischen Media-Aneurysmas, Bild 6b stellt dasselbe Aneurysma in einer 3D-Rekonstruktion einer Rotationsangiographie dar.

Mikroskopische Anatomie:

Histologisch erkennt man Veränderungen der Gefäßwand, die einer schweren, akuten Arteriitis entsprechen. Die Gefäßwandstrukturen sind zerstört und man kann zwischen den Schichten Kulturen von Mikroorganismen finden. Des Weiteren findet man inflammatorische Zellen als Infektantwort (Bild 7).

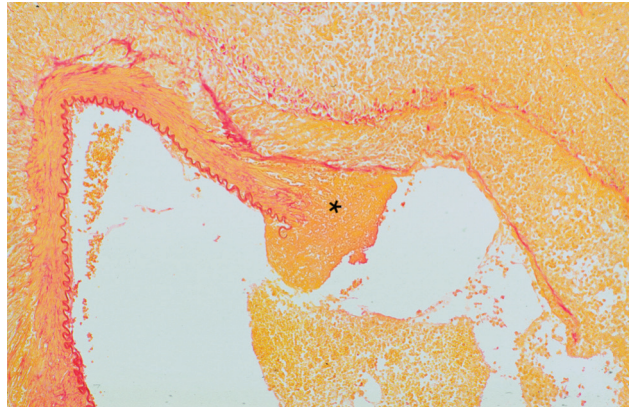


Bild 7 : histologisches Bild in EVG Färbung eines mykotischen Aneurysmas in 40x Vergrößerung. Der Stern () zeigt den Abriß der Elastica interna.*

Als Behandlungsgrundlage gilt es den Grund für die Entstehung des Aneurysmas zu identifizieren und z.B. durch Gabe von Antibiotika zu beseitigen. Falls das Aneurysma bei bestehender Entzündung rupturiert, sollte es operiert werden. Eine endovaskuläre Therapie ist aufgrund der bestehenden Entzündung nicht anzuraten. Ist das Aneurysma nicht rupturiert, sollte man es regelmäßig kontrollieren, um eine eventuelle Größenprogredienz erfassen zu können, um dann nach Ausheilung der Infektion das Aneurysma entweder chirurgisch oder endovaskulär zu versorgen.(15, 80)

2.3.6 Neoplastische Aneurysmen

Sehr selten entstehen Aneurysmen aufgrund von Tumorzellinfiltration der Gefäßwand. Am häufigsten tritt dies bei Myxomen des Herzens auf, da diese normalerweise im linken Ventrikel sitzen und von dort aus in Hirnarterien embolisieren können. Diese Gefäßwandinfiltrationen formen fusiforme oder gelappte Aneurysmen und können zu einer Blutung oder zu einem Gefäßverschluss führen.

Therapeutisch können diese Aneurysmen nur sehr schlecht angegangen werden. Die chirurgische Versorgung zeigt keine guten Erfolge und die endovaskuläre Versorgung beschränkt sich auf die lokale Applikation und Deposition von experimentellen Chemotherapeutika.

Mikroskopisch zeigt sich bei diesen Aneurysmen ein lokal die Gefäßwand infiltrierender Tumor der das Gefäßlumen erweitern, einengen oder verschließen kann.

2.4 Aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung

Die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas ist die häufigste Ursache für eine Subarachnoidalblutung. In 90 % der Fälle tritt eine reine subarachnoidale Blutung. Bei bis zu 40 % dieser Fälle dringt die Blutung zusätzlich in das Hirnparenchym und/oder die Ventrikel ein. Dies kann zu einer akuten Hirndrucksteigerung mit konsekutiver Minderdurchblutung des gesamten Gehirns und damit zum initialen Bewusstseinsverlust führen. Die Ruptur eines zerebralen Aneurysmas ist ein lebensbedrohliches Ereignis; 30% aller Patienten erreichen die Klinik nicht mehr lebend. Die Mortalitätsrate in den ersten 30 Tagen nach der Blutung beträgt 50 – 60 %. Bei den initial Überlebenden ist der Verlauf vom Grad des neurologischen Defizits sowie vom Ausmaß des Hirnödems durch den vermehrten Flüssigkeitsaustritt ins Hirngewebe, der Entwicklung eines Hydrozephalus bedingt durch eine Liquor-zirkulationsstörung und der Gefäßspasmusentstehung abhängig. Bei Patienten mit initialer intraventrikulärer Blutung (13 – 28 % aller rupturierten Aneurysmen) beträgt die Mortalität trotz erfolgreicher Operation bis zu 64 %. (70) Die größte Gefahr sind Rezidivblutungen, die wiederum in 80 % der Fälle tödlich verlaufen. Das Risiko einer Rezidivblutung ist in den ersten 6 Stunden nach Initialblutung am größten. (50, 51) Es beträgt insgesamt 4 % innerhalb der ersten 24 Stunden und für jeden weiteren Tag 1,5 % innerhalb der darauf folgenden 13 Tage. Danach nimmt das Risiko ab, es beträgt innerhalb der ersten 6 Monate nach dem initialen Blutungsereignis 50 %. (43)

Eine weitere Komplikation sind Vasospasmen, die meist nach 3 – 4 Tagen auftreten und bei 20 – 30 % der Patienten symptomatisch werden. Die Ursache für diese Vasospasmen ist nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden Blutabbauprodukte, welche die endogene Freisetzung von Gefäßdilatoren hemmen bzw. gefäßkonstriktive Substanzen freisetzen. Dies wird dadurch untermauert, dass Gefäßspasmen oft an Gefäßen vorkommen, in deren Nähe sich ein Blutclot befindet. (31) Sie können zu neurologischen Ausfallerscheinungen, wie z.B. Sprachstörung und Halbseitenlähmung, aufgrund einer Minderperfusion führen. (52) Vasospasmen können bis zu 14 Tagen anhalten und zu manifesten Hirninfarkten und damit zu irreversiblen neurologischen Schäden führen. Therapeutisch wird diesem Vorgang durch Anhebung des Blutdruckes, Verbesserung der rheologi-

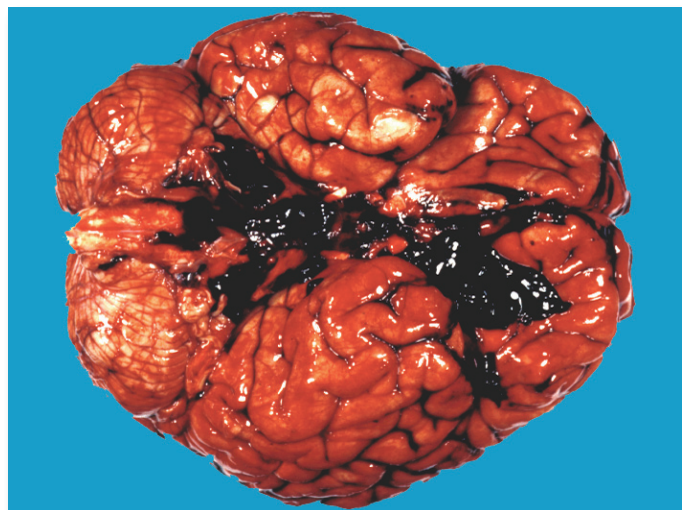


Bild 8b : Frischpräparat nach basaler, präpontoniner SAB.

schen Situation und durch Hypervolämie begegnet. Diese Therapie ist aber nur bei bereits verschlossenen Aneurysmen möglich, da sie die Gefahr einer erneuten Ruptur und damit einer Nachblutung - mit all ihren Folgen - nach sich ziehen könnte. In einigen Fällen werden auch Calciumantagonisten gegeben, um den Vasospasmus zu bekämpfen. Aus diesen Gründen wird heute eine frühe Aneurysmaversorgung innerhalb der ersten Stunden nach der initialen Blutung angestrebt. In den letzten Jahren wurde zunehmend häufiger die Angioplastie vasospastischer Gefäße, mit z.T. sehr guten Erfolgen durchgeführt. Dabei werden die eng-gestellten Segmente der Hirnbasisarterien mit kleinen Dilatationskathetern aufgedehnt.

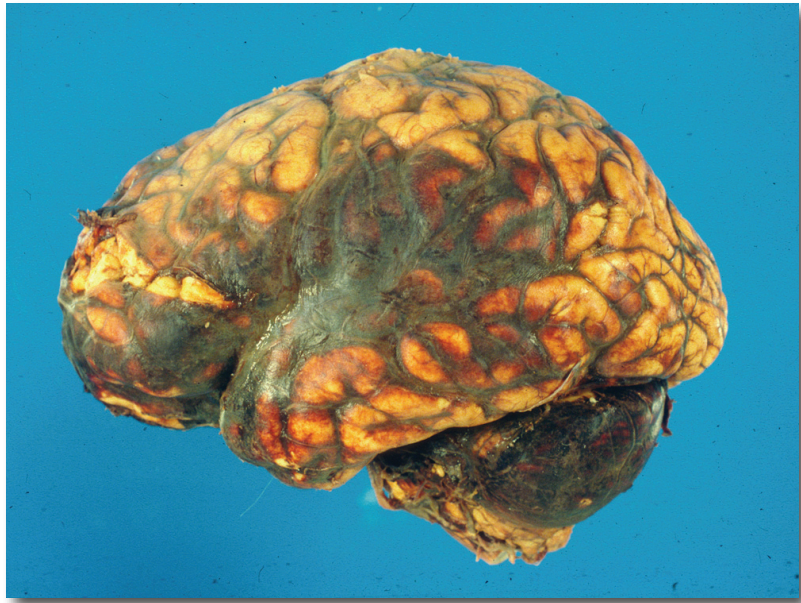


Bild 8a : Sagittale Ansicht nach SAB im Bereich der Sylvischen Fissur und der Kleinhirnhemisphären eines formallinfixierten Gehirns.

Die besondere ökonomische Bedeutung der Aneurysmen liegt im Alter der Patienten welche eine Subarachnoidalblutung erleiden. Bei diesen Patienten handelt es sich meist um Menschen im vierten bis sechsten Lebensjahrzehnt. Viele dieser Menschen stehen voll im Berufsleben und sind nach dem Ereignis zu einem hohen Prozentsatz nicht mehr in der Lage, ihre ursprüngliche Tätigkeit weiterhin auszuüben. Die Mehrzahl der Studien zum Vorkommen inzidenteller Aneurysmen zeigt ein Maximum der Aneurysmaruptur im mittleren Alter. Neue Studien, z.B. von Tsukahara (113) zeigen jedoch eine Altersabhängigkeit mit einer Zunahme der Inzidenz von 34,9 im fünften Lebensjahrzehnt, auf 148,9 im achten Lebensjahrzehnt. In der Gruppe unter 20 Jahren liegt die Inzidenz bei 1,6 auf 100.000 pro Jahr. Frauen und Männer sind etwa gleich häufig betroffen, erst in der älteren Gruppe über 60 Jahren überwiegen Frauen mit einem Verhältnis von 1,5-2,5.

Eine Aneurysmaruptur tritt erst dann auf, wenn eine gewisse Wandspannung überschritten wird und entsteht fast ausschließlich im sogenannten Dom, also an der Kuppe des Aneurysmas. Die Ruptur eines Aneurysmas führt fast immer zu einer Blutung in den Subarachnoidalraum. Neben einer Subarachnoidalblutung findet sich in ca. 20% der Fälle zusätzlich eine intraparenchymale Blutung, in weiteren 20% eine intraventrikuläre Blutung und in ca. 3% eine

subdurale Blutung redundant. Die klinischen Symptome eines rupturierten Aneurysmas variieren von transienten Kopfschmerzen mit keinen oder nur leichten fokalen neurologischen Symptomen bis hin zum plötzlichen Tod. Massive subarachnoidale Blutungen kommen in ca. 30% der Fälle vor und führen zu raschem Bewusstseinsverlust und

H&H Grad	Neurologischer Status
0	Asymptomatisch, zufällig entdecktes Aneurysma
I	Asymptomatisch, minimale Kopfschmerzen, leichter Meningismus
II	Moderate bis schwere Kopfschmerzen, Meningismus, keine neurologischen Defizite bis auf evtl. Hirnnervenparesen
III	Schwindel, Übelkeit, Somnolenz, mildes fokalneurologisches Defizit
IV	Sopor, Koma, neurolog. Ausfälle, evtl. Streckphänomene und vegetative Störungen
V	Tiefes Koma, Einklemmungssyndrom

Tabelle 1 : Einteilung nach Hunt & Hess

Anstieg des intrazerebralen Druckes. Bei in die Klinik eingelieferten komatösen Patienten sollte deshalb die Subarachnoidalblutung in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden. In über 70% der Fälle treten Kopfschmerzen auf und zwar von einem Charakter, den die Patienten beschreiben als „Kopfschmerzen wie nie zuvor“. Das Spektrum der neurologischen Symptome reicht weiter von Anfällen, die in ca. 10% der Fälle auftreten, Meningismus bis hin zu Hemiparese und Hemiplegie. Eine Einteilung in Abhängigkeit vom klinischen Befund erfolgt nach der Stadieneinteilung von Hunt und Hess von Grad I (Patienten mit Kopfschmerzen ohne neurologische Symptome) bis Grad V (komatöse Patienten). Diese Stadieneinteilung wurde um Grad O, inzidentielle, zufällig entdeckte Aneurysmen erweitert (Tabelle 1).

Die Sicherung der Diagnose einer SAB erfolgt durch den Nachweis von Blut im Subarachnoidalraum. Dies kann durch eine Lumbalpunktion erfolgen oder durch eine kranielle Computertomographie. In der Computertomographie kann nicht nur Blut im Subarachnoidalraum, intraventrikulär oder intraparenchymal nachgewiesen werden, sondern die Blutverteilung kann auch einen ersten Hinweis auf die Lokalisation des rupturierten Aneurysmas geben. Bei Nachweis von Blut im Subarachnoidalraum muss eine intrakranielle Angiographie zur Darstellung der Blutungsquelle anschließen. Die genaue Lokalisation sowie die Größe und Ausdehnung eines Aneurysmas können damit fast immer erfasst werden. Ausnahmen stellen teilthrombosierte oder teilverkalkte Aneurysmen dar. In jüngster Zeit werden auch die CT- und MR-Angiographie zur Diagnose mit herangezogen.

Der Spontanverlauf einer SAB hängt im Wesentlichen davon ab, ob ein Aneurysma als Ursache der Blutung gefunden wurde. Bei ca. 20% der Fälle lässt sich angiographisch kein Aneurysma als Ursache nachweisen. Diese Patientengruppe hat kein erhöhtes Risiko, wenn die

subarachnoidale Blutung präpontin und perimesenzephal lokalisiert ist, wie in einigen Studien gezeigt werden konnte. (76) Bei nachgewiesenen Aneurysmen wird über eine Letalität von 50-100% in einem Beobachtungszeitraum von drei bis 23 Jahren berichtet. Die Mortalität nach einer ersten Aneurysmablutung beträgt 25%. Bei so genannten Poor-grade Patienten, also Hunt und Hess Stadium IV-V, liegt die Mortalität bei bis zu 100%. Die Reblutungsrate liegt innerhalb der ersten zwei Wochen bei 25% und ist am höchsten in den ersten Tagen nach der Blutung, wobei eine Frühbehandlung innerhalb der ersten ein bis drei Tage angestrebt wird. Zur Beurteilung des Outcome eines Patienten mit einer Subarachnoidalblutung wird heute die *Glasgow Outcome Scale (GOS)* verwendet (Tabelle 2).

GOS Grad	Neurologischer Status
I	Gute Genesung, Patient kann unabhängig leben mit eventuell geringem neurologischen Defizit
II	Leichte Behinderung, neurologische oder intellektuelle Defizite, selbstständiges Leben möglich
III	Schwere Behinderung, Patient ist wach aber Aktivitäten des täglichen Lebens können nicht ohne Hilfe ausgeführt werden
IV	Patient überlebt, keine Kontaktaufnahme zur Aussenwelt möglich
V	Tod des Patienten

Tabelle 2 : Glasgow Outcome Scale

ein Epilepsieleiden entstehen. An pulmonalen Komplikationen sind am häufigsten Pneumonien bedingt durch Beatmung der Patienten und eventuell lange Liegezeit, Lungenembolie, Aspiration oder durch das neurogene Lungenödem. Hierbei kommt es zu einem Ausströmen von proteinreichen Flüssigkeiten aus den Kapillaren. Dieses ist durch massive Adrenalinausschüttung bedingt welche entweder direkt auf die Gefäße durch Erhöhung der Kapillarpermeabilität wirkt oder die Compliance des linken Herzens negativ beeinflusst. Patienten mit schlechtem initialen H&H Grad haben ein höheres Risiko für derartige Komplikationen. Die häufigsten kardialen Komplikationen sind systemischer Hypertonus und Arrhythmien. Diese Reaktionen treten auf als unspezifische sympathische Antwort auf den erlittenen Stress, können aber auch bedingt sein durch das oft entstehende Hirnödem oder beispielsweise durch eine Hirnstammischämie. Elektrolytentgleisungen treten ebenfalls häufig nach SAB auf. Diese werden zum einen auf das Salzverlustsyndrom zurückgeführt, welches bei erhöhtem Hirndruck auftritt als Kompensationsmechanismus, zum anderen auf eine Hypothalamusschädigung wie sie bei SAB Patienten vorkommen kann durch den entstandenen Gefäßspasmus. Andere metabolische Abnormalitäten - wie zum Beispiel Nieren- oder Leber-

Nach einer überlebten Subarachnoidalblutung können weitere nicht neurologische Komplikationen auftreten. Diese Komplikationen können pulmonaler, kardialer, endokriner, hepatischer oder renaler Natur sein. Im weiteren Verlauf können vorbestehende Erkrankungen exazerbieren oder

funktionsstörungen - werden im Rahmen einer SAB nur selten beobachtet, wenn, dann treten sie im Zusammenhang mit einer Sepsis oder mit einem massivem Lungenödem auf.

Die Therapie intrazerebraler Aneurysmen war jahrzehntelang Domäne der Neurochirurgie. Die Therapie bestand früher, zum Teil auch heute noch, in der Ligation zuführender Arterien unterhalb des Aneurysmas. 1938 klippte Dandy als erster ein Aneurysma unter Erhaltung des zuführenden Gefäßes. Die konsequente Weiterentwicklung in der Neuroanästhesie, die Weiterentwicklung der Aneurysmaklipps und die Einführung des Operationsmikroskops haben das operative Risiko gesenkt und geholfen, diese Methode zu etablieren. Das neurochirurgische Klippen eines Aneurysmas hat aber trotzdem noch eine Mortalität und Morbidität von ca. 5-10%. Trotz der guten Ergebnisse der neurochirurgischen Therapie zerebraler Aneurysmen gibt es immer wieder Ansätze, alternative endovaskuläre Therapien zu entwickeln. Dies hat im Wesentlichen zwei Gründe:

Zum einen gibt es Aneurysmen, die aufgrund ihrer Größe und ihrer Lokalisation nicht oder nur mit einem deutlich erhöhten Risiko operabel sind. Als typisches Beispiel sind hier die großen Basilariskopfaneurysmen und die intrakavernösen Aneurysmen der Arteria carotis interna zu nennen. Der zweite Grund liegt in dem Bestreben, eine minimal invasive Behandlung durchzuführen.

Die Vorteile der endovaskulären Therapie sind folgende:

- Es ist keine Operation mit Eröffnung des Schädels notwendig
- Manipulationen am Hirnparenchym entfallen
- Das zeitweise Abklemmen des Aneurysmaträgergefäßes und damit verbundene mögliche ischämische Läsionen entfallen
- Die Gefahr des Verschlusses kleiner perforierender Arterien beim Aufsetzen des Clips, die u.a. für die postoperativ auftretenden, neurologischen Störungen verantwortlich gemacht werden, wird vermieden

Aus diesen Gründen erscheint die endovaskuläre Therapie eines Aneurysmas auf den ersten Blick die Methode der Wahl zu sein. Um gegen neurochirurgisch etablierte Techniken bestehen zu können, muss durch die endovaskuläre Therapie ein zuverlässiger und kompletter Verschluss bzw. Ausschaltung des Aneurysmas vom Gefäßsystem erfolgen. Die endovaskuläre Therapie hatte ihre Anfänge 1970. Damals berichteten Kessler et al. (57) über ihre

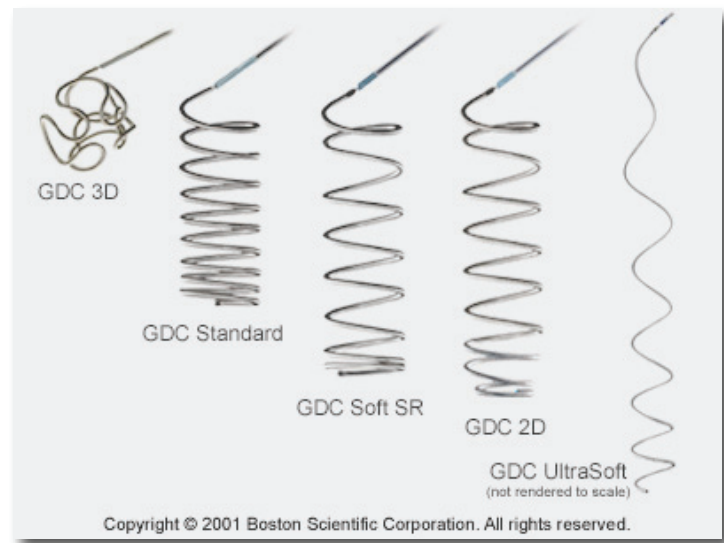


Bild 9 : verschiedene GDC-Coil Formen

Erfahrungen der Carotis interna- Okklusion mit ablösbaren Ballons. 1974 beschrieb Serbinenko (93) aus Moskau die endovaskuläre Therapie intrazerebraler Aneurysmen mit ablösbaren Ballons. Diese Arbeit war der Beginn einer neuen Disziplin, der interventionellen Neuro-radiologie. Es erfolgte kurz darauf eine Reihe von Publikationen über den Verschluss intrazerebraler Aneurysmen mit Ballons. Dabei wurde versucht, das Aneurysmalumen mit einem oder mehreren ablösbaren Ballons zu verschließen. Der Ballon ist auf einen Mikrokatheter, der im Aneurysma platziert ist, montiert. Durch Zug am Katheter wird der Ballon abgelöst. Durch die relativ rigiden Ballons war jedoch oft kein kompletter Verschluss eines Aneurysmas möglich, und die Rupturgefahr bestand weiterhin. Außerdem werden die Pulsationen des Blutdruckes durch die flüssigkeitsgefüllten Ballons direkt auf die Gefäßwand übertragen, was die Rupturgefahr nicht gerade verminderte. Der anfänglichen Euphorie folgte bald die Ernüchterung. Die endovaskuläre Therapie mit Ballons hatte eine relativ hohe Komplikationsrate: Serbinenko (94, 95) berichtete 1990 über eine Mortalität von 18% und eine Morbidität von 11% bei inoperablen Aneurysmen. Ein Verschluss eines Aneurysmas mit Ballons wird heutzutage kaum noch durchgeführt. Bei inoperablen Aneurysmen, z.B. bei Riesenaneurysmen, blieb lange Zeit als einzige Alternative oft nur der Gefäßverschluss des zuführenden Gefäßes.

In letzter Zeit hat sich gezeigt, dass die Okklusion des Aneurysmas mit einem Polymerisat (Onyx®) auch hier zu guten Ergebnissen unter Erhaltung des aneurysmatragenden Gefäßes führen kann. (68) Größere Patientenzahlen müssen jedoch zeigen, wie zuverlässig diese Methode ist und welche Komplikationsraten dabei auftreten können.

Der Verschluss des zuführenden Gefäßes mit Ballons stellt jedoch nach wie vor noch eine kostengünstige, mit einer verhältnismäßigen Mortalität und Morbidität behaftete Methode dar.

Eine Weiterentwicklung der endovaskulären Therapie waren Spiralsysteme, so genannte Coils. 1989 berichtete Hilal über thrombogene Coils, die mit einem so genannten Pusher-Draht in das Aneurysma geschoben wurden. Die in Drähte gesteckten Coils nehmen aufgrund eines Memory-Effekts beim Verlassen des Katheters wieder ihre vorgeformte Spiralförmigkeit an. Der Nachteil dieser Spiralen bestand darin, dass sie oft migrierten, d.h. in das Trägergefäß abwanderten und es zum Teil verlegten. Bereits ein Jahr später stellte Guglielmi ein System vor, das eine kontrollierte Ablösung der Coils ermöglichte. Dies sind die inzwischen auch von der FDA zugelassenen Guglielmi-Detachable Coils, kurz GDC-Coils genannt.

Dieses System versucht zwei verschiedene Ansätze zu nutzen. Hierbei handelt es sich zum einen um den Versuch, Aneurysmen durch eine Elektrothrombose zu verschließen, zum anderen darum, die Spiralen kontrollierbarer in das Aneurysma platzieren zu können. Die Platinspiralen, die in unterschiedlichen Größen und Längen zur Verfügung stehen, sind an einem Führungsdraht aus Stahl angelötet und können über eine Elektrolyse abgesetzt werden. Der Führungsdraht ist elektrisch leitend und bis zum distalen Ende mit Teflon ummantelt. Das Anlegen einer für den Patienten ungefährlichen Spannung führt zu einer positiven Ladung der Coils. Der Pluspol wird mit einem Führungsdraht angelegt, der Minuspol als Nadelelektrode in der peripheren Muskulatur. Der durch Ionenverschiebung aktivierte Elektrolyseprozess an der Lötstelle führt zur Dissektion des Coils. Vorteil dieser Technik ist, dass der Coil erst dann abgelöst wird, wenn er richtig platziert ist. Bei Fehllage des Coils kann dieser sicher und problemlos wieder entfernt werden. Die Ablösung des Coils wird durch eine akute Spannungsänderung von ca. 1 Volt und einen akuten Stromabfall auf ca. 0,2-0,3 Milliampere am Batteriegenerator angezeigt. Die Spitze des Mikrokatheters wird in das untere Drittel des Aneurysmas gebracht, dann werden Spiralen, entsprechend dem Durchmesser des Aneurysmas, über diesen Katheter in das Aneurysma eingebracht und bei guter Lage elektrolytisch abgelöst. Durch das Anlegen des Stromes kommt es zu einer Thrombose, wie in experimentellen Studien gezeigt werden konnte. Das Ausmaß der Thrombose ist von der Höhe und von der Dauer des angelegten Stromes abhängig. Wie sich im klinischen Einsatz und in den experimentellen Ergebnissen zeigte, kommt der Elektrothrombose bei den GDC-Coils, wenn überhaupt, eine untergeordnete Bedeutung zu. Der niedrige Strom von 0,1 Milliampere und die kurze Zeitspanne bis zur Ablösung von einer bis drei Minuten reichen nicht aus, eine ausreichende Elektrothrombose zu erzielen. Die entscheidende Neuerung aber ist die Möglichkeit der elektiven Ablösbarkeit und der damit verbundenen Applikationssicherheit. Die Prozedur wird beendet, wenn das Aneurysma dicht mit Coils gepackt ist und keine Lücken mehr sichtbar sind,

oder keine weiteren Coils mehr Platz haben. Zu vermeiden ist, dass Coilschlingen in das aneurysmatragende Gefäß ragen, da es dann zu thromboembolischen Komplikationen kommen kann. Die Dichtepackung der Coils im Aneurysma führt zu hämodynamischen Veränderungen, die wiederum zusammen mit der Thrombogenität der Spiralen zu einer Thrombosierung des Aneurysmas führen.

In den letzten zwei Jahren kamen Coils anderer Firmen mit anderen Ablösemechanismen auf den Markt, so z.B. kleine Plastikösen, die durch Wärme getrennt werden (Micrus) oder sogenannte hydrodynamische Abösung mit Wasserdruck (Cordis). Außer den veränderten Ablösemechanismen haben diese Coils identische Eigenschaften wie das ursprünglichen GDC-System.

In einer im Oktober 2002 in „The Lancet“ veröffentlichten Studie (71) (ISAT- International subarachnoid aneurysm trial) an der 44 Zentren aus Europa, Nord-Amerika und Australien teilgenommen haben, mit finanzieller Unterstützung des britischen Medical Research Council konnte gezeigt werden, dass die minimalinvasive endovaskuläre Behandlung mit GDC-Coils bei geeigneten Patienten mit rupturierten intrazerebralen Aneurysmen dem neurochirurgischen Clipping überlegen ist. Das relative Risiko für eine mögliche Todesfolge oder signifikante Behinderung bei den Patienten, die mit GDC-Coils versorgt wurden, lag im Vergleich zu Patienten, die neurochirurgisch operiert wurden um 22,6% Punkte niedriger. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion um 6,9% Punkte. Das Risiko ein Jahr nach Eingriff eine erneute intrazerebrale Blutung zu erleiden war für mit GDC-Coils behandelte Patienten gering und unterschied sich nicht von den Patienten, die neurochirurgisch versorgt wurden. Auf Grund der überzeugenden Ergebnisse, die für das endovaskuläre Coiling sprachen, wurde die Studie nach der Zwischenauswertung abgebrochen, da die Studienleiter die Fortführung für ethisch nicht mehr vertretbar hielten.

Neben den thromboembolischen Komplikationen mit Verschluss eines Gefäßes, die in ca. 10% der Fälle auftreten, kommen Aneurysmarupturen durch noch nicht komplette Verschlüsse des Aneurysmas vor. Aneurysmarupturen treten meist bei Sondierungen des Aneurysmas mit dem Mikrodraht und Mikrokatheter auf oder beim Einbringen der letzten Coils. Aneurysmarupturen bei endovaskulären Interventionen treten in ca. 5-10% der Fälle bei symptomatischen Aneurysmen auf. Auch bei dem neurochirurgischen Aneurysma-Clipping wird über eine Rupturrate von ca. 10-20% berichtet. (8)

Ein kompletter Verschluss des Aneurysmas lag bei neuen Publikationen von Cognard und Mitarbeitern (22) und von Friedmann und Mitarbeitern (36) bei über 80%. Dabei zeigte sich, dass das Verhältnis Aneurysmahals zu Aneurysmadurchmesser die Okklusionsrate entscheidend beeinflusst. Beim Verhältnis von 1:1 ergab sich eine komplette Okklusion in 74%, wäh-

rend sich bei einem Verhältnis > 2 eine Okklusionsrate von 87% ergab. Auch der Aneurysmadurchmesser scheint die Okklusionsrate zu beeinflussen. Bei Aneurysmen mit einem Durchmesser von 2-3 mm lag die komplette Okklusion bei 82%, bei einem Durchmesser von 4-5 mm bei 94%. Bei größeren Aneurysmadurchmessern nahm sie wieder ab. Die Reblutungsrate lag bei Cognard (21) und Mitarbeitern bei 32 rupturierten Aneurysmen bei 1%. Thromboembolische Komplikationen wurden bei 11% der Fälle beobachtet und resultieren bei 4% in leichten, aber permanenten neurologischen Defiziten. Daher ergab sich die Notwendigkeit, eine Antikoagulation mit Heparin während der endovaskulären Therapie durchzuführen um das Ausmaß der thromboembolischen Komplikationen zu senken. Zurzeit wird im Allgemeinen nach dem Einbringen des ersten Coils eine Vollheparinisierung des Patienten vorgenommen. Eine abschließende Empfehlung zur antikoagulatorischen Behandlung akut rupturierter Aneurysmen steht aber noch aus.

2.5 Thromboembolische Komplikationen bei Patienten mit Aneurysmen

Thromboembolische Ereignisse stellen eine häufige Quelle für das Auftreten von neurologischen Komplikationen bei Patienten mit cerebralen Aneurysmen dar. Zum einen kann es zu einem Abschwemmen von Thrombusmaterial aus dem nicht versorgten Aneurysma kommen, desweiteren werden auch periprocedurale thromboembolische Komplikationen während der endovaskulären Behandlung von Aneurysmen beobachtet. Die Läsionen welche ohne eine erfolgte Behandlung des Aneurysmas auftreten finden sich in der Regel im hinter dem Aneurysma liegenden Stromgebiet. Ischämische Läsionen welche während der Therapie des Aneurysmas auftreten liegen in der Regel auch im hinter dem Aneurysma liegenden Gefäßgebiet, können jedoch auch auf der kontralateralen Seite auftreten. Die wahrscheinlichste Erklärung für das Auftreten spontaner thromboembolischer Komplikationen ist die spontane Thrombusbildung am Kathetersystem oder ein Abschwemmen von Thrombusmaterial aus dem Aneurysmalumen. Später auftretende thromboembolische Komplikationen können durch eine Thrombusbildung am Aneurysmahals erklärt werden, bzw. ebenfalls durch ein Abschwemmen von Thrombusmaterial aus dem Aneurysmalumen bei inkompletter Okklusion des Lumens. In den Fällen wo eine Coilschleife ins Lumen des Trägergefäßes prolapiert stellt dies eine zusätzliche Quelle für eine Thrombusentstehung dar. Man versucht das Auftreten solcher thromboembolischer Komplikationen durch eine möglichst effiziente Arbeitsweise und kurze Interventionszeiten und das Benutzen von heparinisierter Spüllösung für das Kathetersystem zu minimieren.

In grossen Studien hat sich gezeigt das das Risiko für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses relativ breit gestreut ist (2,5% - 30%). Hierbei handelt sich in den meisten Fällen um sogenannte stumme Ischämien, welche nur durch diffusionsgewichtete Bildgebung

im MRT sichtbar gemacht werden können und für den Patienten keinerlei Auswirkungen auf das Outcome haben. Kommt es aufgrund des thromboembolischen Ereignisses zu einem neurologischen Defizit bildet sich dieses oft wieder zurück. In 2,5% - 5,5% der Fälle kommt es jedoch zu einem persistieren der neurologischen Symptomatik mit bleibenden Ausfallerscheinungen. Es hat sich gezeigt das thromboembolische Komplikationen bei Patienten mit sehr grossen oder wide-neck Aneurysmen häufiger Auftreten, jedoch scheint die Lokalisation des Aneurysmas keinen Einfluss hierauf zu haben. (11, 21, 26, 101, 102, 117, 122)

3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Der Spontanverlauf einer Subarachnoidalblutung ist im Wesentlichen davon abhängig, ob ein Aneurysma als Ursache der Blutung gefunden wird. Der Spontanverlauf bei einem nachgewiesenen Aneurysma beinhaltet eine Letalität von 50 – 100% in einem Beobachtungszeitraum von drei bis 23 Jahren. Die Mortalität nach der ersten Blutung beträgt 25%. Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass die Subarachnoidalblutung eine schlechte Spontanprognose hat. Die Ausschaltung des Aneurysmas ist deshalb unbedingt notwendig. Bisher galt als Goldstandard der Aneurysmathherapie das operative Clipping des Aneurysmas. Die jüngsten Untersuchungen, hier vor allem die ISAT- Studie, zeigten jedoch, dass die endovaskuläre Therapie der Aneurysmen mit Platinspiralen gleichwertig, nach Ergebnissen der ISAT- Studie, sogar dem Aneurysma Clipping überlegen ist. (71)

Die Aneurysmabehandlung mit endovaskulär eingebrachten Coils hat aber auch einige Komplikationsmöglichkeiten. Neben dem Verschluss eines Trägergefäßes durch die Platinspiralen kann es zu einem Abschwemmen von Platinspiralen kommen. Ein weiteres großes Problem stellen thrombembolische Komplikationen der distalen Gefäßabschnitte dar. Es hat sich gezeigt, dass insbesondere bei Mediaaneurysmen eine thrombembolische Komplikationsrate ohne Antikoagulation in bis zu 37% der Fälle auftritt. In letzter Zeit werden daher zunehmend Antikoagulantien während des endovaskulären Aneurysmaverschlusses eingesetzt. Zurzeit besteht jedoch keine einheitliche Vorgehensweise. (48, 85, 101, 102)

Ziel dieser Untersuchung war deshalb, ein geeignetes Kaninchenmodell zu etablieren und anschliessend unterschiedliche Antikoagulationsschemata während und nach der Embolisation anzuwenden, um nachzuweisen, ob die Antikoagulation einen Einfluss auf die Okklusionsrate hat. Hierzu wurden die Tiere in verschiedene Gruppen eingeteilt und unterschiedliche Antikoagulationsschemata durchgeführt. Die Tiere wurden dann anschließend angiographisch und histologisch nachuntersucht, um die Okklusionsrate zu untersuchen. Als Tiermodell wurde das Kaninchen gewählt, das von seinem Gerinnungssystem dem menschlichen Gerinnungssystem sehr nahe kommt.

4 Material und Methode

4.1 Modellentwicklung

Bei der Wahl des Tiermodells gab es verschiedene Anforderungen zu berücksichtigen:

Das Modell soll es erlauben Aneurysmen zu induzieren, die eine gleichartige Morphologie und Größe wie intrakranielle Aneurysmen beim Menschen haben. Die Aneurysmen sollen ähnlichen Scherkräften ausgesetzt sein wie Bifurkationsaneurysmen (2, 34, 54-56, 61), welche beim Menschen am häufigsten auftreten. Des Weiteren sollten die Aneurysmen ohne große chirurgische Kenntnisse induzierbar sein. Vorherige Aneurysmenmodelle benutzten oft Seitenwandaneurysmen. Bei diesen Modellen wurden Venenpatches an die Seitenwand der A. carotis genäht (4, 65). Diese Modelle haben den Nachteil, dass sie chirurgisch relativ anspruchsvoll sind und dass die Morphologie der Venenwand nicht der Wand einer Hirnarterie entspricht. Außerdem sind Seitenwandaneurysmen sehr viel geringeren Scherkräften ausgesetzt als Bifurkationsaneurysmen.

Wir haben uns daher für ein Bifurkationsaneurysmenmodell entschieden, auf der Basis des von Kallmes et al. in Radiology 1999 vorgestellten Modells an New Zealand White Rabbits (4, 20).

Das Tierexperiment wurde von der Ethikkommission der Universität des Saarlandes bewilligt. Aneurysmen wurden bei insgesamt 29 Tieren induziert.

4.2 Anästhesie

Hierfür wurden die Tiere mit einem Gemisch aus Ketamin (Ketavet; Vedco, St Joseph, Mo; Dosierung: 60 mg pro Kg Körpergewicht) und Xylazin (Tranquived, Vedco; Dosierung: 6 mg pro Kg Körpergewicht) welches intramuskulär appliziert wurde in Narkose gelegt. Eine so induzierte Narkose wirkte nach ca. 10 Minuten und hielt ca. 30-40 Minuten vor. Um eine Austrocknung der empfindlichen Bindehaut der Kaninchen zu verhindern wurde Bepanthen Augensalbe in die Augen appliziert. Nach Wirkungseintritt der Narkose wurde dem Kaninchen eine Dauerverweilkanüle in eine Ohrvene gelegt über die das gleiche Gemisch aus Ketamin/Xylazin, aufgezogen auf 10ml NaCl 0,9% in einer dem Tier angepassten Dosis appliziert wurde (mittlere Flussrate 2,5ml/h mit einer Standardabweichung von 1,2 ml/h). Die hohe Standardabweichung zeigt den unterschiedlichen Narkotikabedarf der Tiere.

4.3 Operationstechnik Aneurysmainduktion

Nach Rasur des Halses und Hautdesinfektion mit Betaisodona-Lösung wird das OP Gebiet mit einem Lochtuch steril abgedeckt. Dann wurde mit einem ca. 4cm langen Schnitt die Haut

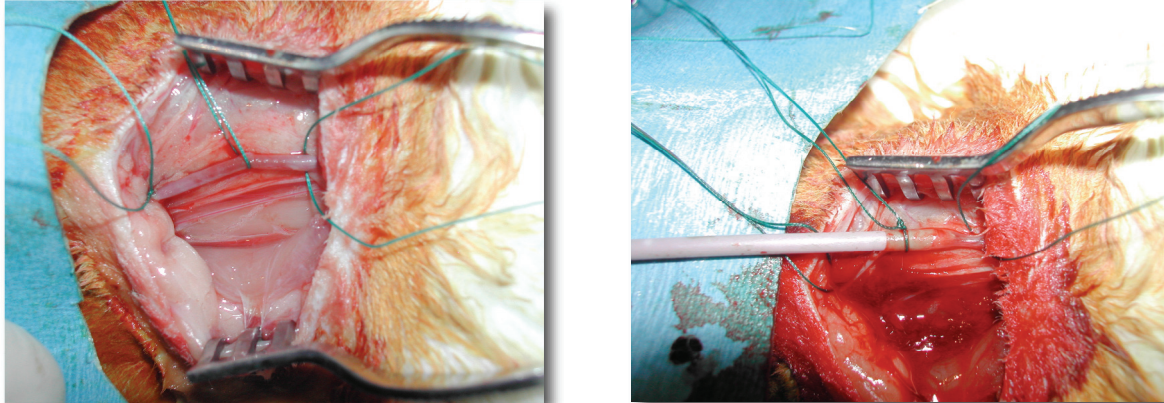


Bild 10a zeigt die freipräparierte A. carotis communis, die kraniale Ligatur sowie 2 weitere 4-0 Fäden zur Fixierung der Schleuse und für die distale Gefäßligatur. 10b zeigt die nun eingebrachte 4F Schleuse.

eröffnet und die Muskelfaszien gespalten und dann die rechte Arteria carotis communis zwischen dem Musculus sternocleidomastoideus und dem Musculus sternothyroideus über eine Strecke von 2 cm freipräpariert. Hiernach erfolgte das Anschlingen des Gefäßes kranial und kaudal am Rand der Freilegung und in der Mitte mit jeweils einem nichtresorbierbaren Mersilene-faden der Stärke 4-0, wobei die Arterie im kranialen Abschnitt direkt ligiert wurde. Kaudal der Ligaturstelle wurde nun ein 2mm großer fischmaulförmiger Schnitt in die Gefäßwand mittels einer Gefäßschere gelegt. Über diese Öffnung erfolgte die Einbringung einer 4F Gefäßschleuse (Cordis Endovascular, Miami Lakes, Florida) in retrograder Blutflussrichtung. Die Schleuse wurde durch den mittleren Faden in ihrer Position fixiert.

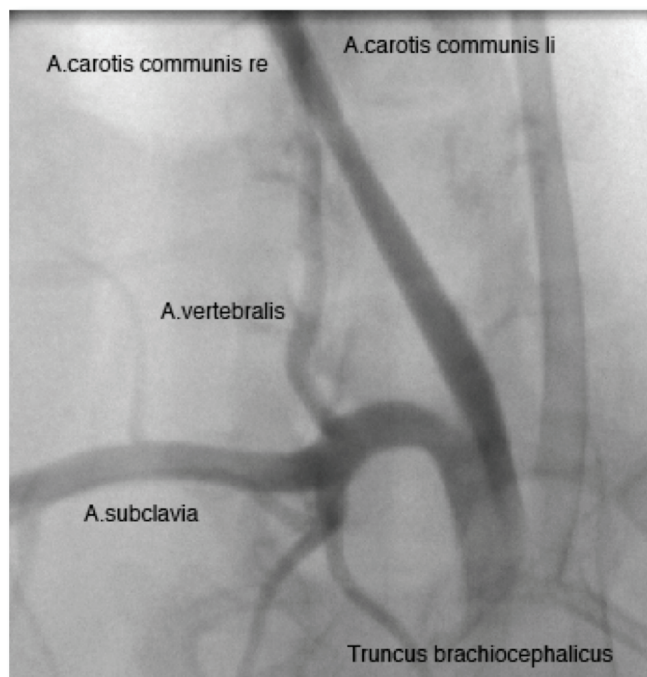


Bild 11a : Angiogramm der retrograd angespritzten ACC

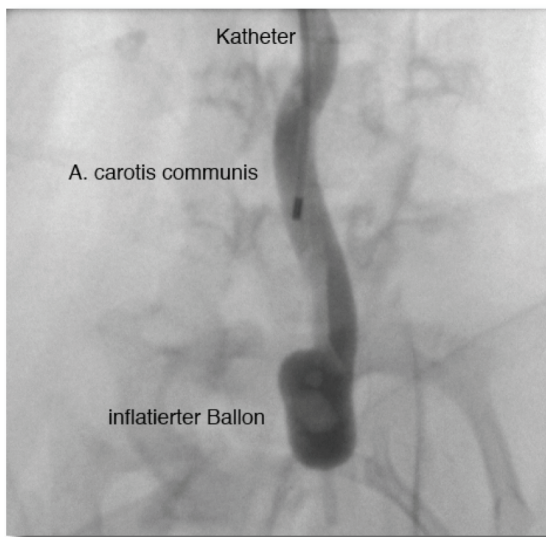


Bild 11b : Angiographie zur Lagekontrolle des Ballonkatheters

Nun konnte das Gefäß zur Darstellung des Abgangs der Arteria carotis communis mit 2-3ml jodhaltigem Kontrastmittel (Omnipaque 300, Nycomed Amersham, Princeton, NJ) angespritzt werden. Unter radiographischer Kontrolle wurde ein 3F Fogartyballon (Baxter Healthcare, Irvine, Calif) bis zum Abgang der rechten Arteria carotis communis über die Schleuse vorgeschoben. Der Ballon wird an dieser Stelle mit einem 50/50 Gemisch aus NaCl 0,9% und Kontrastmittel (Omnipaque, Schering, Berlin), zur erneuten Lagekontrolle, geblockt. Nach Blockung des Ballons spritzten wir 100 U Schweine-Elastase (Worthington Bio-

chemical, Lakewood, NJ) gelöst in einem 50/50 Gemisch aus NaCl 0,9% und Omnipaque in die Schleuse über einen Mikrokatheter und aspirierten mehrmals, um eine gute Verteilung der Elastase im Gefäßlumen zu gewährleisten. Die Elastase verblieb hier 20 Minuten zur Einwirkung auf die Gefäßwand.

Danach wurde der Ballonkatheter entblockt und unter radiographischer Kontrolle aus der

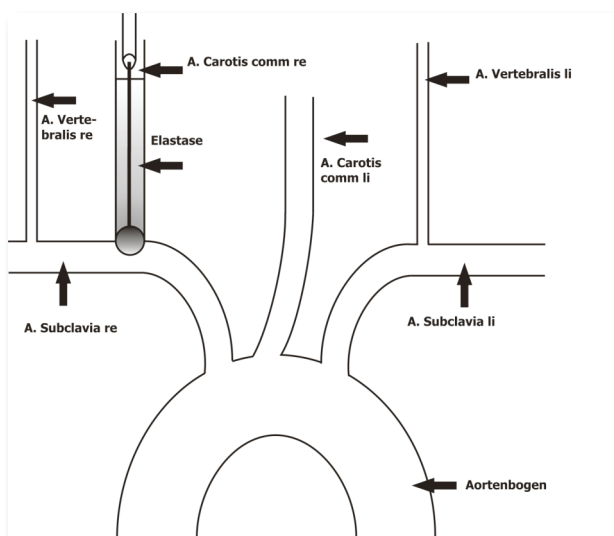


Bild 12a : Skizze der supraaortalen Gefäße während Aneurysmainduktion

Schleuse entfernt. Nach dem Entfernen des Ballonkatheters wurde die 4F Gefäßschleuse aus dem Lumen entfernt und das Gefäß mit dem mittleren Mersilene-faden direkt unterhalb des fisch-maulartigen Schnittes ligiert. Der distale Faden wurde nun ein wenig in Richtung des Abgangs der Arteria carotis communis vorgeschoben und das Gefäß an der Stelle ligiert, so dass ein sackförmiges Aneurysma entstand.

Die gespaltenen Faszien wurden anschließend mittels einer Fasziennaht wieder verschlossen, die Haut mittels einer Subkutannaht adaptiert und mit

Histoacrylkleber (Ethicon) verklebt. Der Einsatz von Histoacrylkleber hat den Vorteil dass keine Fadenenden aus der Wunde heraussehen und dass das Kaninchen somit keine Mög-

lichkeit hat, die Wunde wieder zu eröffnen. Nach Ausleitung der Narkose wachten die Tiere in der Regel innerhalb von 15 Minuten auf und konnten wieder in ihre Käfige gebracht werden. Der ganze Eingriff dauerte ca. 60-70 Minuten.

4.4 Venöse Kontrollangiographien

Fujiwara und Kallmes (37) beobachteten bereits, dass Aneurysmen nur in den ersten 3 Wochen nach Operation noch ein Größenwachstum zeigen. Zur Kontrolle führten wir bei den ersten Tieren venöse Kontrollangiographien durch, welche dieses bestätigen. Bei den weiteren Tieren wurde auf die venöse Kontrollangiographie vor Embolisation verzichtet. Es hatte sich gezeigt, dass nach 3-6 Wochen keine Größenzunahme mehr zu erwarten ist und somit eine Embolisation nach 6 Wochen sicher durchzuführen war, ohne eine weitere Größenzunahme der Aneurysmen befürchten zu müssen.

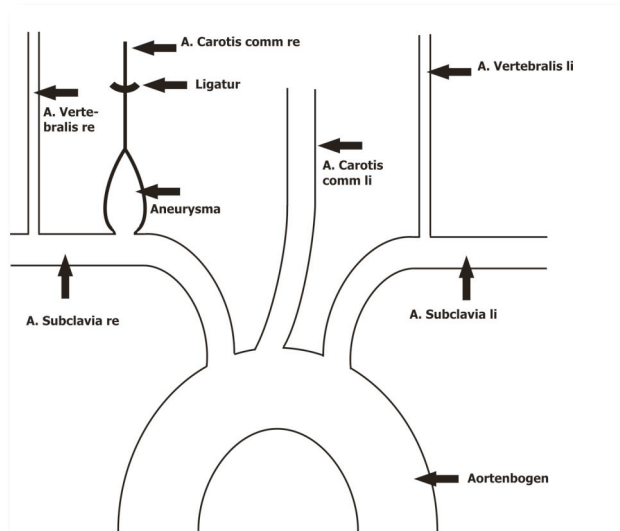


Bild 12b : Skizze der supraaortalen Gefäße nach Aneurysmainduktion

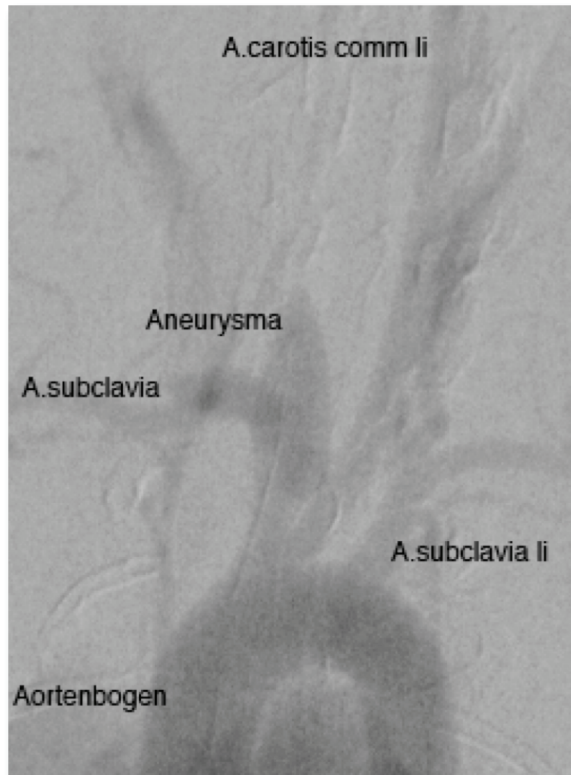


Bild 13 : venöse Kontrollangiographie nach Aneurysmainduktion

Eine Punktion der Arteria femoralis ohne vorherige Freipräparation des Gefäßes zur Durchführung einer herkömmlichen arteriellen digitalen Subtraktionsangiographie ist beim Kaninchen nicht möglich. Auch muss das Gefäß nach Punktion mit nachfolgender Einführung eines Katheters ligiert werden.

Daher wurden zur Kontrolle nur venöse Angiographien durchgeführt. Hierfür wurden die Tiere mit einer intramuskulären Injektion aus einem Gemisch aus Ketamin (Ketavet; Vedco, St Joseph, Mo; Dosierung: 60 mg pro Kg Körpergewicht) und Xylazin (Tranquived, Vedco; Dosierung: 6 mg pro Kg Körpergewicht) betäubt. Da diese Narkose für etwa 30 Minuten vorhält, besteht bei einer venösen Angiographie keine Notwendigkeit für eine intravenöse Narkose. Nach-

dem die Tiere narkotisiert waren, wurde ihnen wiederum Bepanthen Augensalbe in die Augen appliziert, dann eine Dauerverweilkanüle (Optiva 2, 22G, Durchmesser 0,9mm) in das linke Ohr gelegt. Das linke Ohr wurde ausgewählt, da der Kontrastmittelfluss über die linke Vena jugularis auf dem Angiographiebild keine Überlagerungen mit der rechten Halsseite zeigt und somit das Aneurysma nicht verdeckt.

Die Kaninchen lagen zur Angiographie rüklings auf dem Angiographietisch. Dann injizierten wir zügig 6-7ml Omnipaque 300 (Nycomed Amersham, Princeton, NJ) gefolgt von 6-7ml NaCl-Lösung zur besseren Bolusverteilung und starteten gleichzeitig eine DSA Serie mit 2 Bildern pro Sekunde. Falls nötig musste die Orientierung der Röntgenröhre um einige Grad verändert werden, um einen besseren Winkel zur Darstellung des Aneurysmas zu bekommen.

4.5 Operationstechnik Embolisation

Die Embolisation und Angiographie gestaltete sich wie folgt:

Die Tiere wurden mit der oben beschriebenen intramuskulären Narkose aus Ketamin/Xylazin betäubt. Bepanthen Augensalbe diente dem Schutz der Bindehaut. Als venöser Zugang wurde einer Dauerverweilkanüle über eine Ohrvene gelegt. Hierüber wurde das oben beschriebene Gemisch aus Ketamin/Xylazin, verdünnt auf 10ml NaCl, infundiert und in einer dem Tier angepassten Dosis eingeleitet. Die Lagerung erfolgte auf dem Rücken, die rechte Leiste wurde rasiert und mit Betaisodona Lösung desinfiziert. Der rasierte Bereich wurde dann mit einem sterilen Lochtuch abgedeckt, die Haut in Richtung der Hautspaltlinien (Langer-Linien) mit einem ca. 3cm langen Schnitt eröffnet. Nach Durchtrennen der oberflächlichen Faszien wurde die in der Tiefe verlaufende Arteria femoralis aus ihrer Faszie, in der sie zusammen mit dem Nervus femoralis und der Vena femoralis verläuft, freipräpariert. Die Anschlingung des Gefäßes erfolgte mit zwei nicht resorbierbaren Mersilene-Fäden der Stärke 2-0, wobei das Gefäß im distalen Anteil sofort ligiert wurde. Mittels einer Gefäßschere wurde ein kleiner Schnitt in die Arterie vorgenommen und über einen Tracker Excel 14 2-Tip Mikrokatheter (Boston Scientific Target, Fremont, Ca /USA) ein 0.10 Transend Draht (Boston Scientific Target, Fremont, Ca/USA) eingeführt. Nach Verschieben des Katheters nach kranial wurde im Aortenbogen zunächst eine Serie zur Darstellung des Aortenbogens und seiner Abgänge durchgeführt. Unter Durchleuchtung wurde nun der Hals des Aneurysmas aufgesucht und der Katheter dort platziert. Nach sicherer Platzierung des Katheters im Aneurysma und Zurückziehen des Führungsdrahtes bekam das Tier 1000IE Heparin i.v. im Bolus appliziert. Entsprechend der Größe des Aneurysmas konnten ein oder mehrere Coils in das Aneurysma eingebracht werden. Verwendet wurden GDC-Coils der Firma Target Therapeutics, Fremont California, USA. Diese Coils sind in verschiedenen Größen und Formen (3D, Soft, UltraSoft, Stretch-Resistant) erhältlich. Die Coils werden elektrolytisch abgelöst, d.h. eine Elektrode des Ablösesystems

wird am Führungsdraht des Coils befestigt während die andere am Hasen mittels einer Injekti-

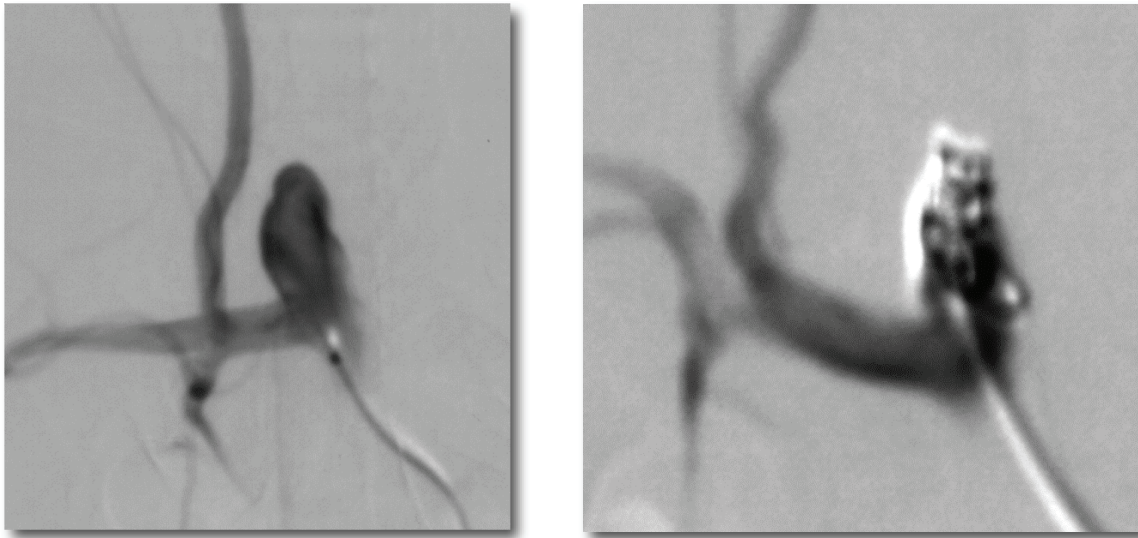


Bild 14a/b : DSA Bild vor Embolisation und nach erfolgreichem Verschluss des Aneurysmas

onskanüle „geerdet“ wird. Nach Schließung des Stromkreises kann der Coil gelöst werden und unter radiographischer Kontrolle der Führungsdraht durch den Katheter zurückgezogen werden. Wir starteten meistens mit einem großen Coil der das Aneurysmalumen gut ausfüllte und benutzten dann Coils kleinerer Größe um noch vorhandene Lücken zu schließen. Nach jedem Coil wurde zur Beurteilung der Verschlussrate eine Angiographiesequenz durchgeführt. Coils wurden bis zum vollständigen Verschluss des Lumen in das Aneurysma eingebracht, oder bis sie sich nicht mehr sicher platzieren ließen wie zum Beispiel im Falle eines breitbasigen Aneurysmas. Abschließend wurde eine weitere DSA Sequenz zur Abschlussbeurteilung der Verschlussrate durchgeführt. Nach Beendigung der Embolisation wurde der Katheter zurückgezogen und aus dem Hasen entfernt. Nachdem der Mikrokatheter aus der Arteria femoralis zurückgezogen wurde, wurde die Arterie mit einem 2-0 Mersilenefaden ligiert. Es folgte eine Fasziennaht und eine Subkutannaht, die Wunde wurde mittels Histoacrylkleber verschlossen. Jetzt konnte die Narkose ausgeleitet und der Hase wieder zurück in seinen Käfig gebracht werden.

4.6 Antikoagulation

Eine der Komplikationen der endovaskulären Therapie mit GDC-Coils ist der Verschluss des Trägergefäßes. Dies tritt in ca. 1-3% der Fälle auf. Eine weitere Komplikation ist die distale arterielle Embolisation, entweder durch den Coil selber oder durch Thromben, die sich im Bereich des Aneurysmas bilden. Dies kann zu punktförmigen Ischämien oder auch ausgedehnten Infarkten führen. Ältere Studien - ohne Verwendung von Antikoagulantien - berichten von

einer Häufigkeit ischämischer Läsionen von bis zu 30%. Weiter distale Ischämien hängen wohl auch von der Lage der Aneurysmen ab. Bei Aneurysmen der Mediabifurkation treten sie am Häufigsten auf.

Bis heute gibt es keine einheitlichen Richtlinien für die medikamentöse Aneurysmatherapie, sowohl während des Coilings als auch nach dem Coiling.

Vielfach gibt man nach der sicheren Platzierung des ersten Coils im Aneurysmalumen 5000IE Heparin intravenös als Bolus unter der Ansicht, dass die Rupturgefahr des Aneurysmas am Beginn des Coilings am höchsten ist. Da aber auch schon der erste Coil thrombogen wirken kann, ist das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses natürlich ohne Antikoagulation höher, als wenn die antikoagulative Therapie von Anfang an stattfindet.

Ziel dieser Untersuchung war es deshalb unterschiedliche Antikoagulationsschemata während der Intervention und postinterventionell anzuwenden, um aufzuzeigen ob und welchen Einfluss die Antikoagulation auf die Okklusionsrate hat. Hierzu wurden die Tiere in 5 verschiedene Gruppen aufgeteilt, die mit jeweils unterschiedlichen Antikoagulationsschemata behandelt wurden.

4.7 Einteilung der Gruppen

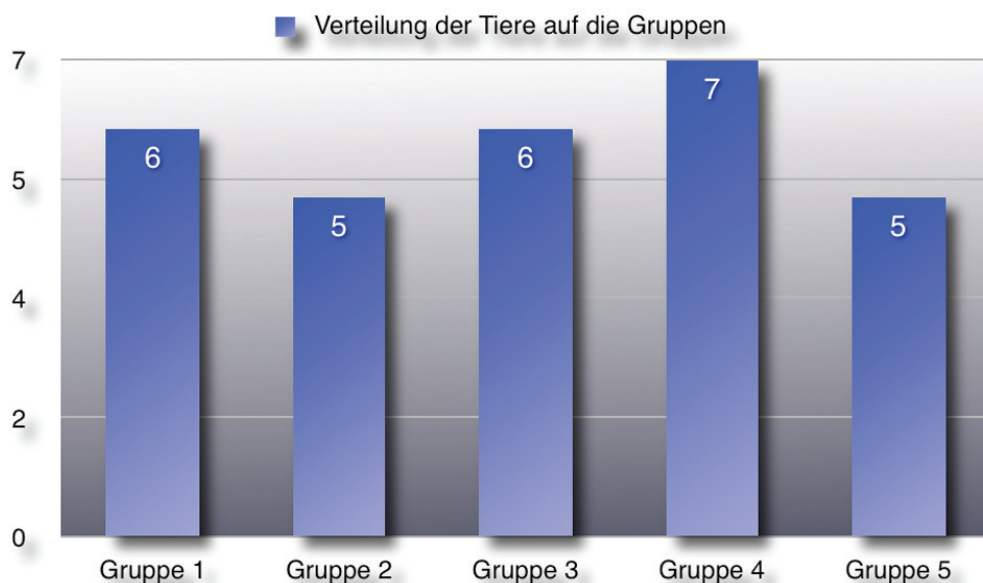


Tabelle 3 : Verteilung der Tiere auf die Gruppen

4.7.1 Gruppe 1

Die erste Gruppe bestand aus 6 Tieren, welche als Kontrollen eingesetzt wurden. Bei diesen Tieren wurde auf operativem Weg ein Aneurysma induziert, allerdings wurde bei ihnen weder

eine Embolisation vorgenommen, noch eine antikoagulative Therapie durchgeführt. Kurz nach Aneurysmainduktion fand eine Untersuchung der Tiere im Kernspin auf ischämische Läsionen statt, um zu sehen wie sich der Verschluss der Arteria carotis communis auswirkte. 6 Wochen nach der Aneurysmainduktion führten wir dann eine Kontrollangiographie durch, und weitere 6 Wochen nach dieser Kontrollangiographie töteten wir die Tiere durch eine Überdosis Pentobarbital (Narcoren, Merial GmbH, Halbergmoos/DE). Das Gehirn, das Aneurysma, die Leber und die Lunge wurden zur histologischen Aufarbeitung entnommen. Bei diesen Tieren zeigte sich, dass es nach 6 Wochen zu keiner Änderung der Aneurysmengröße kam. Bei den übrigen Tieren wurde daher, um ihnen einen weiteren Eingriff zu ersparen, auf die Kontrollangiographie vor Coiling verzichtet und stattdessen eine arterielle DSA direkt vor dem Coiling zur Darstellung des Aneurysmas angefertigt.

4.7.2 Gruppe 2

Die zweite Gruppe bestand aus 5 Tieren. Bei diesen Tieren wurde ca. 6 Wochen nach der Aneurysmainduktion das Aneurysma mittels intraarterieller DSA dargestellt und dann mit GDC-Coils verschlossen. Die Tiere bekamen keine antikoagulative Therapie, weder während dem Coiling noch hinterher. Nach 3 Monaten wurden die Tiere mittels oben beschriebener Pentobarbitalinjektion getötet und ihnen die oben aufgeführten Organe entnommen.

4.7.3 Gruppe 3

Die dritte Gruppe bestand aus 6 Tieren bei denen nach ca. 6 Wochen das Aneurysma, nach vorheriger arterieller Kontrastmittel-Darstellung, mit GDCs embolisiert wurde. Diese Tiere bekamen als antikoagulative Therapie unter Coiling, noch vor der Platzierung des ersten Coils, 1000IE Heparin i.v. und an den beiden folgenden Tagen jeweils einmal täglich 200IE/kg Körpergewicht eines niedermolekularen Heparins – Clexane (Enoxaparin) subkutan. Unter dieser Dosierung hatten die Tiere einen Anti-Xa Spiegel von im Durchschnitt 0,35. Danach fand keine weitere antikoagulative Therapie statt. Drei Monate nach Coiling wurden die Tiere mittels oben beschriebener Pentobarbitalinjektion getötet und ihnen die oben aufgeführten Organe entnommen.

4.7.4 Gruppe 4

Die vierte Gruppe bestand aus 7 Tieren bei denen nach ca. 6 Wochen das Aneurysma, nach vorheriger arterieller Kontrastmittel-Darstellung, mit GDC-Coils embolisiert wurde. Diese Tiere bekamen als antikoagulative Therapie unter Coiling, noch vor dem ersten Coil, 1000IE Heparin i.v. und an den beiden folgenden Tagen jeweils einmal täglich 200IE/kg Körpergewicht eines niedermolekularen Heparins - Clexane(Enoxaparin) subkutan. Unter dieser Dosierung hatten die Tiere einen Anti-Xa Spiegel von im Durchschnitt 0,35. Nach diesen 2 Tagen

Therapie mit niedermolekularem Heparin bekamen sie als Dauermedikation Acetylsalicylsäure als Thrombozytenfunktionshemmer in der Dosierung 10mg ASS/kg Körpergewicht pro Tag. Dieses wurde im Trinkwasser aufgelöst. Die Tiere zeigten hierunter alle eine verlängerte Blutungszeit, so dass von einer effektiven Thrombozytenfunktionshemmung ausgegangen werden kann. Drei Monate nach Coiling wurden die Tiere mittels Pentobarbitalinjektion getötet und ihnen die oben aufgeführten Organe entnommen.

4.7.5 Gruppe 5

Die fünfte Gruppe bestand aus 5 Tieren bei denen nach ca. 6 Wochen das Aneurysma, nach vorheriger arterieller Kontrastmittel-Darstellung, mit GDCs embolisiert wurde. Diese Tiere bekamen als antikoagulative Therapie unter Coiling, noch vor dem ersten Coil, 1000IE Heparin i.v. und von da an an jedem Tag bis zur Tötung einmal täglich 200IE/kg Körpergewicht eines niedermolekularen Heparins – Clexane (Enoxaparin) subkutan. Unter dieser Medikation hatten die Tiere einen Anti-Xa Spiegel von im Mittel 0,35 - lagen also im therapeutischen Bereich.

4.8 Kontrollangiographie

Nach ca. 2-3 Monaten führten wir bei den Tieren eine erneute digitale Subtraktions-Angiographie durch, um abschließend die Verschlussrate des embolisierten Aneurysmas zu beurteilen. Hierfür bekamen die Kaninchen eine Dauerverweilkanüle in das linke Ohr gelegt, um Überlagerungen mit der rechten Halsseite möglichst auszuschließen. Die Tiere lagen rücklings auf dem Angiographietisch, die Vene wurde mit ca. 6-7ml Omnipaque Kontrastmittel und sofort anschließend 6-7ml NaCl-Lösung im Bolus angespritzt.

4.9 Euthanasie der Tiere

Die Euthanasie der Kaninchen erfolgte mit einer intravenösen Überdosis Pentobarbital. Ihnen wurde der Aortenbogen mit Abgang des Truncus brachiocephalicus, das Aneurysma und ein Teil der Arteria subclavia zur histologischen Aufarbeitung entnommen und in 3%-PBS gepufferte Formalinlösung fixiert. Des Weiteren wurde das Gehirn entnommen und auch in Formalin fixiert, zur Untersuchung auf eventuell stattgehabte Infarkte bzw. thrombembolische Komplikationen.

4.10 Histologische Aufarbeitung der Präparate

4.10.1 Formalinfixierte Präparate und Immunhistochemie

Das formalinfixierte Material wurde über Nacht in Paraffin eingebettet. Formalinfixiertes und paraffineingebettetes Gewebe ist heute wegen seiner ausgezeichneten Erhaltung der Morpho-

logie immer noch Mittel der Wahl für die meisten klinischen und Forschungsstudien. Jedoch kommt es durch die Formalinfixierung oft zu einem Verlust der Immunreaktivität vieler Antigene. Faktoren wie Konzentration, Pufferung und pH-Wert und Einwirkzeit des Formalins können das Färbeergebnis der Immunhistochemie stark beeinflussen. Außerdem machen die physiologischen und pathologischen Veränderungen der Gewebezusammensetzung, einschließlich der Lokalisation von Gewebeproteinen und ihrer antigenen Bindungsstellen (*Epitope*), eine sichere Voraussage des Fixierungseinflusses auf das Färbeergebnis unmöglich. Jedes Antigen kann ein oder mehrere Epitope aufweisen, und jedes Epitop kann aus fünf oder mehr Aminosäuren (AS) bestehen. Sie können aneinander gebunden sein (kontinuierliche Abfolge der AS in der Polypeptidkette), oder durch intermolekulare Faltung einander dreidimensional genähert (Tertiärstruktur). Manche (formalinresistente) Epitope überstehen die Formalinfixierung unverändert, wieder andere (formalinsensitive) zeigen jedoch wesentliche Änderungen in ihrer dreidimensionalen Struktur (Konformationsänderung). Verantwortlich für die Veränderung vieler Epitopstrukturen ist die formalininduzierte Bildung chemischer Quervernetzungen, sowohl innerhalb desselben Proteins (intramolekulare *Cross-Links*) als auch zwischen verschiedenen Proteinen (intermolekulare *Cross-Links*). Das Ergebnis kann ein partieller oder vollständiger Verlust der Immunreaktivität sein, man spricht auch von einer „Maskierung“ des Epitops. Es existieren mehrere Ansätze, die durch die Formalinfixierung maskierten Epitope wieder zu demaskieren. Hier ist zum einen der Einsatz einer Trypsin-Andauung vor der Immunfluoreszenzfärbung zu nennen. Die proteolytische Andauung wirkt dabei der impermeablen Eigenschaft nichtkoagulierender Fixative entgegen, man spricht daher auch von einem „Aufschluss“ des Gewebes (*Permeabilisierung*), wodurch versteckte Determinanten freigelegt bzw. wieder zugänglich gemacht werden. Andere proteolytische Enzyme, wie z. B. Pepsin, Pronase, Chymotrypsin und Ficin, wurden mit unterschiedlichem Erfolg verwendet, um die Immunreaktivität von Gewebeantigenen wiederherzustellen. Der Einsatz von Enzymen bringt jedoch auch das Risiko mit sich, einige Epitope zu zerstören. Andere Methoden die formalininduzierte Epitopmaskierung aufzuheben sind zum Beispiel die Vorbehandlung mit Ameisensäure oder die Mikrowellen-Vorbehandlung. Die Wirkungsweise der Ameisensäure ist nicht sicher geklärt, jedoch geht man davon aus, dass es sich um partielle proteolytische und Denaturierungsreaktionen an polymerisierten Proteinkomplexen handelt, welche durch die Formalinfixierung maskierte Epitope wieder freilegt. Das Konzept, verloren gegangene Immunreaktivität durch Erhitzung bis nahe dem Siedepunkt von Wasser (95-99 °C) wiederherzustellen, wurde zunächst mit Skepsis aufgenommen, da es dem Grundsatz widersprach, Proteine vor Denaturierung durch Hitze zu schützen. Ein weiterer wichtiger Fortschritt bei der Einführung der Hitzevorbehandlung wurde von Cattoretti *et al.* (17) publiziert: Die Autoren verwendeten statt der ursprünglichen Metalllösungen einen Citratpuffer pH 6,0 und konnten damit zum ersten Mal den Proliferationsmarker Ki-67 (MIB-1, M7240) erfolgreich an forma-

linfixiertem Gewebe nachweisen. Dieser Marker galt bis dahin als nicht tauglich für formalinfixiertes Gewebe. Man geht davon aus, dass durch die Hitzeeinwirkung denaturierte Proteine, d.h in ihrer Raumstruktur veränderte Proteine, wieder renaturiert werden und somit maskierte Epitope wieder freigelegt werden. Mithilfe des Citrat-Puffers sollen gebundene Calcium-Ionen wieder aus dem Präparat entfernt werden. (18, 47, 59, 64, 97, 98, 110, 120)

Zur immunhistologischen Darstellung der Reaktion des umliegenden Gewebes auf die Elastase oder die Coils wurden die formalinfixierten Präparate mit Hilfe eines Skalpells zugeschnitten und in Paraffin eingebettet. Nach frühestens 48 Stunden wurden die Präparate wieder aus dem Formalin genommen. Die Coils wurden bei diesen Präparaten aus dem Aneurysmalumen entfernt, da andernfalls kein Schneiden der Präparate mit einem Mikrotom möglich gewesen wäre. Dann fertigten wir mittels eines Mikrotoms Schnitte an und platzierten diese auf Objektträgern. Diese wurden für mindestens 24 Stunden in einem Brutschrank bei 38 Grad Celsius aufbewahrt, um eine Fixierung der Schnitte auf dem Objektträger zu gewährleisten.

Die immunhistochemische Färbung wurde mit **Matrix-Metallo-Proteinase (MMP)** Antikörpern durchgeführt. Hierzu wurden Antikörper gegen MMP-1(Oncogene Research Products, San Diego, Ca. Cat# IM35L), MMP-2(Oncogene Research Products, San Diego, Ca. Cat# IM33L) und MMP-3(Oncogene Research Products, San Diego, Ca. Cat# IM36L) verwendet.

Matrix-Metalloproteinasen sind eine Familie von Enzymen, die verantwortlich gemacht werden für die Zersetzung von extrazellulären Matrix Komponenten wie zum Beispiel Kollagen, Laminin und Proteoglykan. Alle MMP haben das gleiche Charakteristikum: ihr katalytischer Wirkmechanismus basiert auf einem Zink-Ion in ihrem aktiven Zentrum. Sie spalten eine oder mehrere extrazelluläre Matrixkomponenten. Sie werden als Proenzym sezerniert und wandeln sich nach Abspaltung eines ca. 10KDa Segments von ihrem N-terminalen Ende in ihre aktive Form um. Inhibiert werden sie vom tissue-inhibitor-of-metalloproteinases“. Dies sind Enzyme, die in normalen physiologischen Prozessen wie zum Beispiel der Embryogenese und des Gewebeumbaus vorkommen. Des Weiteren wird ihnen eine Rolle bei der Entstehung der Arthritis und der Metastasierung von Tumoren zugesprochen.

Diese Antikörper eignen sich also dazu eine Gewebsreaktion zum einen auf die Elastase-Einwirkung und zum anderen auf die GDC-Coils nachzuweisen. Dieses wurde in einigen vorhergehenden Arbeiten gezeigt. (5, 14, 19, 39, 49, 58, 63, 78, 88, 96, 123, 126)

Für die Entparaffinierung wurden die formalinfixierten Schnitte für ca. 10-15 Sekunden in 70 Grad Celsius heißes Xylol getaucht. Für die Rehydratisierung folgten Tauchbäder durch eine Reihe von Alkohollösungen mit absteigenden C-Ketten-Längen. Die Schnitte wurden jeweils 15-mal in die Lösungen eingetaucht. Danach erfolgte die Spülung der Objektträger mit Aqua

dest. Nun inkubierte man die Präparate für 10 Minuten in einem Lösungsgemisch aus 10ml 30%iger H_2O_2 Lösung + 290ml Aqua dest. Dieses diente dazu, die Aktivität der endogenen Peroxidase zu eliminieren. Danach wurden die Objektträger wieder mit Aqua dest. gespült und dann in PBS Puffer (Phosphate Buffered Saline pH 7.0, Dako PBS, Firma DAKO, Carpinteria, Californien, USA) gestellt. Diese Rehydrierungsvorbehandlung und Aktivitätsminderung der endogenen Peroxidase wurde bei allen Präparaten durchgeführt.

Da die Formalinfixation wie oben beschrieben zu einer Antigenmaskierung führt, wurden drei verschiedene Vorbehandlungsmethoden zur Andigendemaskierung angewandt, um die für den jeweiligen Antikörper beste Methode zu ermitteln:

- 1.) Kochen in Mikrowelle bei 700 Watt für 5 Minuten + 350 Watt für 5 Minuten in Mikrowellen-Citrat-Puffer (DAKO) (64)
- 2.) Enzymatischer Andau mit Trypsin; 1 Tablette (DAKO) gelöst in 1ml Aqua dest., hiervon jeweils 1 Tropfen auf einen Objektträger und dann Inkubation für 10 Minuten bei 37°C (47)
- 3.) Inkubieren der Objektträger in Ameisensäure für 5 Minuten bei Raumtemperatur (59)

Ausserdem wurde auch ein Objektträger ohne Vorbehandlung gefärbt. Die MMP Antikörper 1-3 wurden im Verhältnis 1:50 mit Dako Antibody Diluent (Dako Antibody diluent with background reducing components, DAKO) verdünnt und dann jeweils 100µl dieser Verdünnung auf die Objektträger pipettiert. Diese wurden dann mit einem Deckgläschen vor Austrocknung geschützt und bei 37°C für 20 Minuten inkubiert. Von jedem Antikörper wurde eine Negativ-Kontrolle angefertigt zur späteren Überprüfung des Ergebnisses. Diese Negativkontrolle erhielt nur das Dako Antibody Diluent ohne Antikörper aufpipettiert.

Nach Verstreichen der 20 Minuten Inkubationszeit wurden die Präparate mehrmals mit Aqua dest. gespült und anschließend in PBS-Puffer-Lösung gestellt.

Hiernach wurden auf jedes Präparat ein Tropfen eines Sekundärantikörpers Envision Dako E „Anti Mouse“ (Envision Dako E „Anti Mouse“ Labelled polymer, DAKO) geträufelt. Die Objektträger wurden wiederum mit einem Deckgläschen abgedeckt und für 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Dieser Sekundärantikörper ist gegen Mausantikörper gerichtet. Er bindet also an die Primärantikörper. Zur Visualisierung im Hellfeld ist an dem Sekundärantikörper ein Polymer gebunden, welches im folgenden Schritt sichtbar gemacht wird.

Nach 20 Minuten wurden die Präparate wieder mit Aqua dest. mehrmals gespült und dann 100µl einer 1:50 verdünnten Lösung bestehend aus Liquid Diaminobenzidin (DAB) Chromogen + Buffered Substrate for Liquid DAB (beide DAKO) auf die Objektträger pipettiert. Die

Präparate wurden wieder mit einem Deckgläschen abgedeckt und für 2 Minuten inkubiert. Hiernach folgte eine mehrmalige Spülung der Präparate mit Aqua dest..

Hiernach wurden die Präparate noch mit Haematoxylin gegengefärbt und mit Entellan (Merck, Darmstadt/DE) mit einem Deckgläschen eingedeckelt.

Insgesamt wurden 5 Schnitte von verschiedenen Präparaten mit allen oben aufgezählten Vorbehandlungsmethoden behandelt. Es stellte sich heraus, dass die Vorbehandlung in der Mikrowelle die besten färberischen Ergebnisse brachte. Daher wurde bei allen folgenden Präparaten nur noch die Mikrowellenvorbehandlung angewandt. Dieses Vorgehen wurde bei allen Präparaten durchgeführt.

4.10.2 Methylmethacrylat-Fixierung

Zur Darstellung der Reaktionen des Gewebes in direkter Umgebung der Platinspiralen wurden einige Präparate mit einer modifizierten Methylmethacrylat Methode eingebettet. (84) Hierbei wird das komplette Präparat nach erfolgter Formalinfixation in Methylmethacrylat eingebettet. Man erhält nach einer ca. 4-wöchigen Aushärtungsphase einen Kunststoffblock. Dieser ließ sich mittels einer Diamantsäge zuschneiden. Die so erhaltene Oberfläche wurde vorsichtig geschliffen und poliert, um Unebenheiten auszugleichen und anschliessend auf ein Plexiglas Objektträger aufgeklebt. Anschliessend wurde der überstehende Gewebeblock abgesägt und das Restpräparat auf eine Dicke von ca. 10 µm heruntergeschliffen und wiederum hochglanzpoliert. Mit dieser Methode ließen sich die Reaktionen des umgebenden Gewebes auf die eingebrachten Coils darstellen. Gefärbt wurden die Schnitte mit Toluidinblau.

5 Ergebnisse

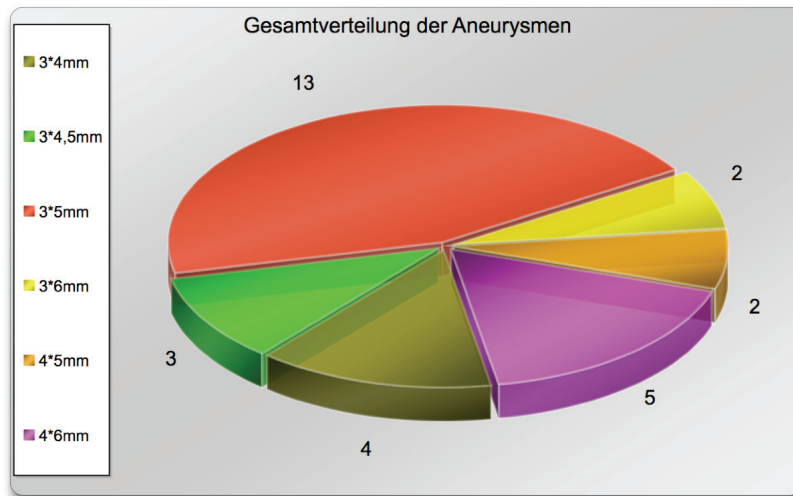


Diagramm 2 : Gesamtverteilung der Aneurysmen

Insgesamt wurden 30 Kaninchen operiert. Bis auf zwei Tiere tolerierten die Kaninchen die Eingriffe gut. Ein Kaninchen verstarb aufgrund eines Narkosezwischenfalls während Aneurysmainduktion, ein weiteres entwickelte nach Aneurysmainduktion eine Hemiparese. , erholte sich jedoch gut, zur Auswertung kamen 29 Kaninchen.

Die Tiere wurden in die oben beschriebenen 5 Gruppen eingeteilt.

Es zeigte sich, dass mit dem von uns verwendeten Modell reproduzierbar Aneurysmen, in einer Größe wie sie auch bei Menschen an Hirnarterien zu finden sind, erzeugt werden konnten. Die Größe der 29 Aneurysmen betrug in der Breite im Mittel $3,24 \text{ mm} \pm 0,43 \text{ mm}$ einfache Standardabweichung, der mittlere Wert bezüglich der Höhe des Aneurysmas betrug $5,05 \text{ mm} \pm 0,64 \text{ mm}$.

Das Diagramm 2 beschreibt die Größenverteilung aller Aneurysmen. Dabei zeigte sich, dass die meisten Aneurysmen zwischen 3 und 6 mm groß waren.

Technisch konnten alle bis auf ein Aneurysma okkludiert werden. Da dieses eine Aneurysma partiell thrombosiert und relativ klein war, wurde das Tier nach einem erfolglosen Coilingversuch in die Kontrollgruppe aufgenommen. Die durch-

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
Antikoagulation	Ø	Ø	Heparin	ASS	LMWH
Aneurysmagröße h*b	3,3*5	3,2*5,1	3,3*5	3*5	3,4*5,2
Neovaskularisation	++	++	++	++	Ø
Rekanalisation	Ø	Ø	Ø	Ø	+
Narbengewebe	++	++	++	++	+
Verschlussrate	10	98	94	94	83

Tabelle 4 : Gesamtübersicht der Ergebnisse der verschiedenen Gruppen

schnittliche Okklusionsrate der Aneurysmen lag angiographisch bei $92,65 \% \pm 7,2$. Eine angiographische Kontrolle wurde bei den Tieren der Kontrollgruppe 6-8 Wochen nach Induktion

vorgenommen. Nachdem anhand dieser Tiere die Aussagen der Literatur verifiziert werden konnten, dass die induzierten Aneurysmen nach 6 Wochen keine Größenprogredienz mehr zeigen [67], wurde bei den übrigen Tieren, um ihnen eine zusätzliche Belastung zu ersparen, auf eine Kontrollangiographie vor Embolisation verzichtet und nur eine Kontrolle des Aneurysmas direkt vor Embolisation angefertigt. Die Tabelle 4 zeigt eine Gesamtübersicht der Gruppen mit den wichtigsten Ergebnissen.

5.1 Gruppe 1

In der Kontrollgruppe, bestehend aus sechs Kaninchen, zeigte sich eine Größenverteilung der Aneurysmen wie folgt:

Die mittlere Breite betrug $3,33 \text{ mm} \pm 0,51$, mittlere Höhe $5 \pm 0,63 \text{ mm}$. In dieser Gruppe wurden die Aneurysmen nicht embolisiert und die Tiere erhielten keine Antikoagulation verabreicht. Kontrollangiographisch konnte bei diesen Aneurysmen eine Okklusionsrate von ca. 10% ermittelt werden.

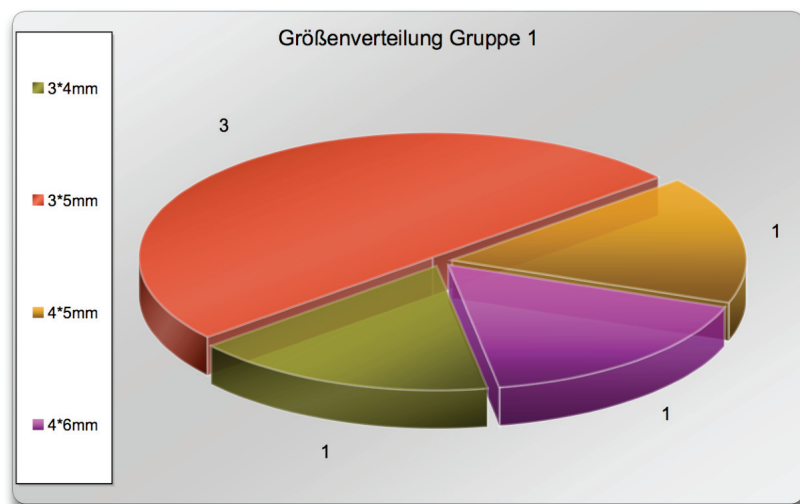


Diagramm 3 : Größenverteilung Gruppe 1

5.1.1 Histologie

Die histologische Aufarbeitung der Kontrollaneurysmen zeigte eine Ausdünnung der Gefäßwand und zum Teil, im Aneurysmadom, kapillarreiches, narbiges Granulationsgewebe. Das histologische Präparat (Bild 15) wurde mit Haematoxylin gefärbt.



Bild 15 : Beispiel für Aneurysma der Gruppe 1 in Elastica von Gieson Färbung mit 20x Vergrößerung, der Pfeil zeigt das Aneurysmalumen mit Granulationsgewebe im Dom, der * zeigt das aneurysmatragende Gefäß.

5.2 Gruppe 2

Die Aneurysmen der Kaninchen der Gruppe 2 wurden mit GDC-Coils embolisiert, ohne dass während der Prozedur eine Antikoagulation durchgeführt wurde. Bei der Größenverteilung ergab sich eine mittlere Breite von $3,2 \text{ mm} \pm 0,45 \text{ mm}$ sowie eine mittlere Höhe von $5,1 \text{ mm} \pm 0,55 \text{ mm}$. Die Verschlussrate betrug $98,2\% \pm 2,1\%$.

Bei zwei Tieren konnte eine 100%ige Okklusion,

bei zwei weiteren Tieren eine 98%ige Okklusion und bei einem Tier eine ca. 95%ige Okklusion erreicht werden. Das Diagramm 4 zeigt die Größenverteilung der Aneurysmen in Gruppe 2.

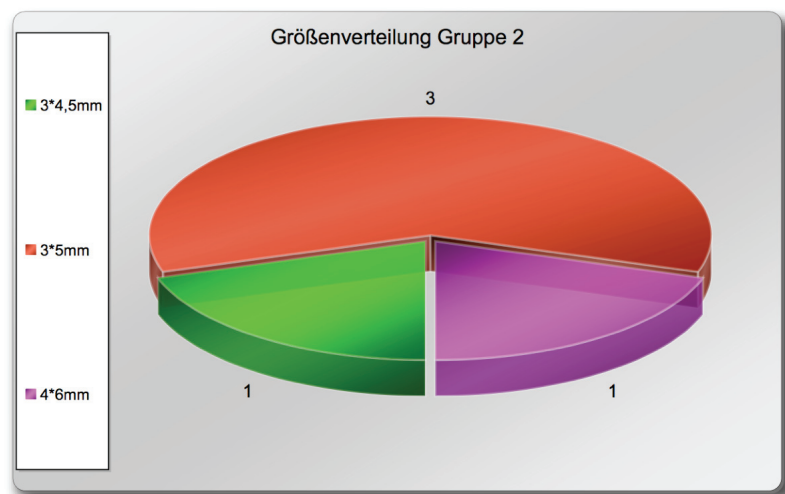


Diagramm 4 : Größenverteilung Gruppe 2

5.2.1 Histologie

Die histologische Aufarbeitung ergab neben den Coils ein kapillarreiches, narbiges Granulationsgewebe im Aneurysma. Stellenweise waren lymphohistiozytäre Infiltrate und Fremdkörperreaktionen nachweisbar. Sämtliche Aneurysmen zeigten einen guten Verschluss, lediglich ein Tier wies ein geringes Restaneurysma im Halsbereich auf. Das abgebildete Aneurysma zeigt deutlich die von Bindegewebe umgebenen Lumen in denen sich vorher die Coils befanden (markiert durch Pfeile). Im Dome des Aneurysmas erkennt man den organisierten Blutclot. Die Lücke in der Mitte des Aneurysmas entstand artifiziell durch das Entfernen der eingebrachten Coils.

5.3 Gruppe 3

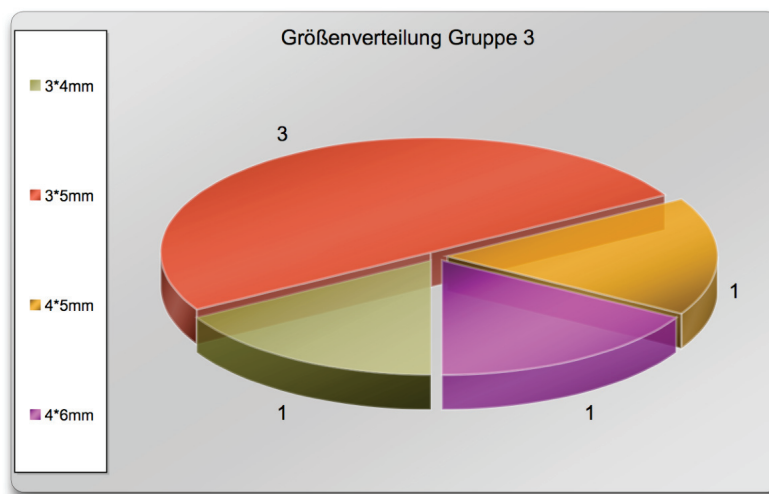


Diagramm 5 : Größenverteilung Gruppe 3

eine 95%ige und eine 85%ige Okklusion bei einem Aneurysma. Die Tiere wurden während der Prozedur mit Heparin behandelt und bekamen für weitere 48 Stunden Clexane subkutan. In Diagramm 5 wird die Größenverteilung der Aneurysmen dargestellt.

5.3.1 Histologie

Die histologische Aufarbeitung zeigte ein kapillarreiches, narbiges Granulationsgewebe im Aneurysmadom. Auch hier war im Aneurysmadom eine Fremdkörperreaktion vorhanden. In der Aneurysmawand war die Elastika stellenweise nicht mehr nachweisbar. Bild 25 zeigt rechts oben im Bild das Trägergefäß (A. subclavia) und rechts unten das teilthrombosierte Aneurysma mit den üblichen artifiziell geschaffenen Lücken nach Coil-Entfernung.

In der Gruppe 3 wurden insgesamt sieben Tiere behandelt. Die mittlere Aneurysmabreite betrug $3,33 \text{ mm} \pm 0,51 \text{ mm}$ bei einer mittleren Höhe von $45 \text{ mm} \pm 0,63 \text{ mm}$. Die mittlere Verschlussrate betrug $94,1\% \pm 5,9\%$. Dabei zeigte sich eine komplette Okklusion bei zwei Aneurysmen, eine 95%ige Okklusion bei zwei Aneurysmen, jeweils

5.4 Gruppe 4

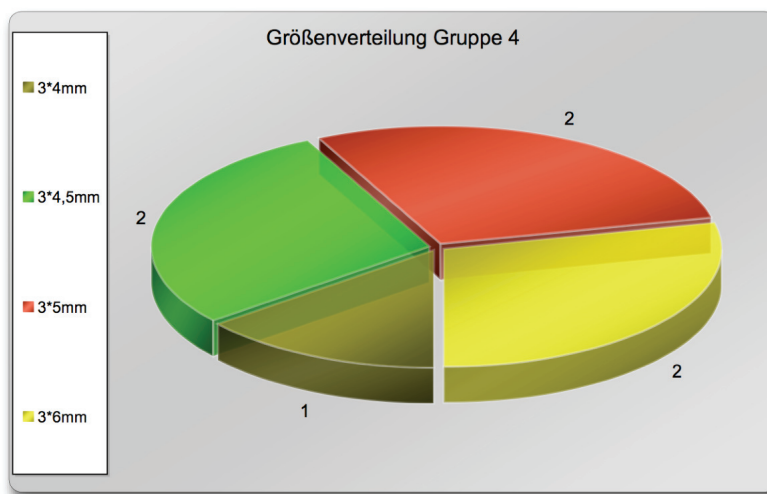


Diagramm 6 : Größenverteilung Gruppe 4

Die Tiere der Gruppe 4 erhielten während der Prozedur Heparin, für zwei Tage Clexane und Aspirin. Insgesamt wurden in diese Gruppe zehn Tiere eingebracht. Die mittlere Aneurysmabreite betrug $3 \text{ mm} \pm 0 \text{ mm}$, die mittlere Höhe $5 \text{ mm} \pm 0,76 \text{ mm}$. Die mittlere Verschlussrate lag bei $94,3\% \pm 6\%$. Bei drei Tieren konnte eine 100%ige Okklusion erzielt werden,

bei einem Tier eine 95%ige Okklusion, bei zwei weiteren Tieren eine 90%ige Okklusion. Bei einem Tier konnte nur eine ca. 85%ige Okklusion nachgewiesen werden. Das Diagramm Nr. 6 zeigt die Größenverteilung der induzierten Aneurysmen der Gruppe 4.

5.4.1 Histologie:

In der histologischen Aufarbeitung der Aneurysmen fand sich wiederum kapillarreiches, narbiges Granulationsgewebe im Aneurysmadom, auch hier wieder vor allem neben den Coils sichtbar. Auch bei diesen Aneurysmen zeigte sich eine fokale Elastikaausdünnung. Stellenweise war diese sogar nicht mehr nachweisbar. Auch innerhalb des Aneurysmas konnte z. T. eine Fremdkörperreaktion sowie eine Neovaskularisation nachgewiesen werden. Eine Spaltbildung, hinweisend für eine Rekanalisation, konnte nicht aufgezeigt werden.

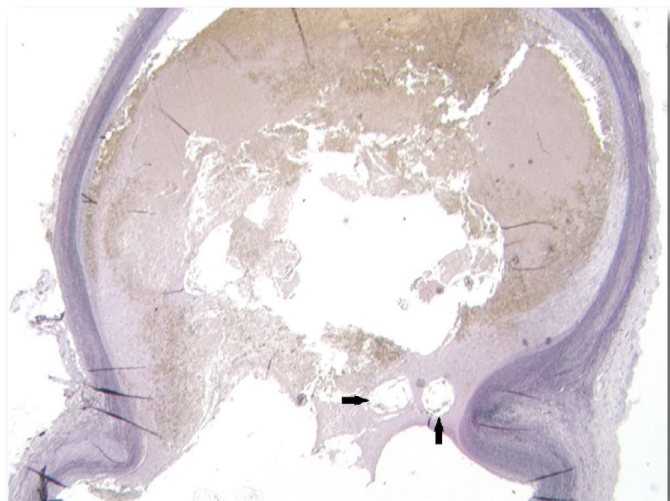


Bild 16 : Beispiel Aneurysma der Gruppen 2-4 in EvG Färbung, Vergrößerung 20x. Es zeigt sich die typische Ausdünnung der Gefäßwand mit Elasticaabris, in der Mitte erkennt man ein Artefakt durch die von Granulationsgewebe umgebenen, herausgelösten Coils, am Dom zeigt sich organisierter Thrombus. Die Pfeile deuten ebenfalls auf Coilartefakte.

5.5 Gruppe 5

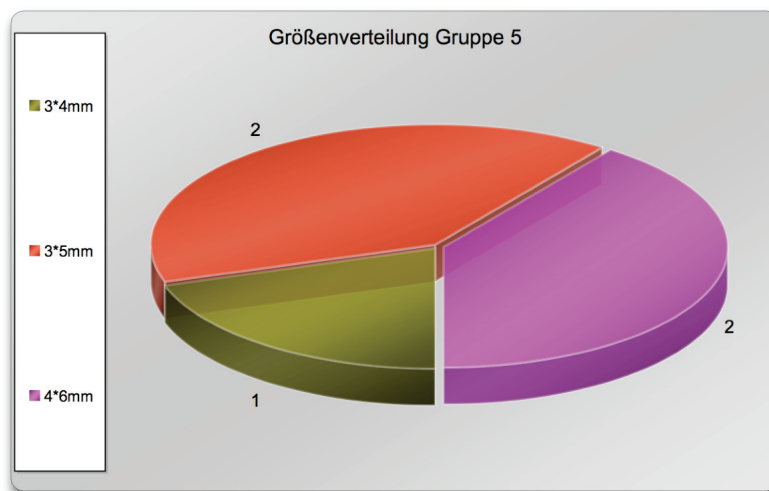


Diagramm 7 : Größenverteilung Gruppe 5

In die Gruppe 5 wurden fünf Tiere eingebracht. Die mittlere Aneurysmabreite betrug $3,4 \text{ mm} \pm 0,55 \text{ mm}$, die mittlere Höhe $5,2 \text{ mm} \pm 0,84 \text{ mm}$. Die mittlere Okklusionsrate betrug $83\% \pm 4,48\%$. Bei einem Tier wurde eine 90%ige Okklusion erzielt, bei einem weiteren Tier eine 85%ige und eine 80%ige Okklusion bei den übrigen 3 Tieren.

Die Tiere dieser Gruppe erhielten während der Prozedur Heparin und für die nächsten drei Monate Clexane subkutan. Die Größenverteilung der Aneurysmen zeigt das Diagramm Nummer 7.

5.5.1 Histologie

In der histologischen Aufarbeitung zeigte sich im Vergleich zu den anderen Gruppen ein weniger stark organisiertes, kapillarreiches Granulationsgewebe. In einem Aneurysma fand sich

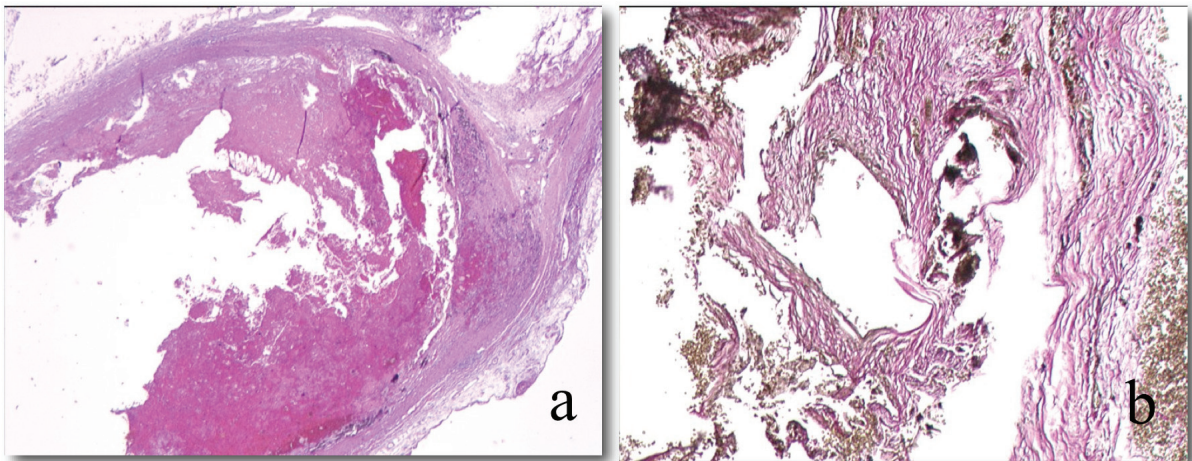


Bild 17a/b : Aneurysma der Gruppe 5 in Hematoxylin-Eosin Färbung in 20x Vergrößerung (Bild a). Dieses zeigt sowohl teilorganisierten als auch frischen, nicht organisierten Thrombus, sowie teilweise Granulationsgewebe. Bild b (EvG Färbung) zeigt den typischen Abriß der Elastica interna sowie beginnende narbige Organisation des Aneurysmalumens.

eine Ausdünnung der Aneurysmawand, die nicht durch Granulationsgewebe abgedeckt war. Auch hier bestand eine fokale Ausdünnung der Elastika. Im Aneurysmadom konnte erneut eine Fremdkörperreaktion nachgewiesen werden.

5.6 Vergleich zwischen den Gruppen

Im Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander zeigen die Gruppen 2-4 ein konsistentes Ergebnis. Alle Aneurysmen dieser Gruppen wiesen eine hohe Verschlussrate von $95,05\% \pm 5,23\%$ einfache Standardabweichung auf. Sie zeigten allesamt keine Tendenz zu rekanalisieren. Die eingebrachten Platin-Coils waren von narbigem Bindegewebe eingemauert und es fand sich eine Neovaskularisation. Im Gegensatz hierzu standen die Aneurysmen der Gruppe 5 die LMWH als Dauermedikation erhielten. In dieser Gruppe zeigte sich lediglich eine Verschlussrate von durchschnittlich $83\% \pm 4,4\%$ einfache Standardabweichung. Des Weiteren war eine deutliche Rekanalisation zu beobachten und der Anteil des narbigen Bindegewebes um die eingebrachten Coils war insgesamt geringer, es fand sich teilweise frischer Thrombus um die Coils als Zeichen der Rekanalisation.

6 Diskussion

Das Klippen von Aneurysmen durch den Neurochirurgen war bis vor wenigen Jahren der goldene Therapiestandard. Trotzdem gab es immer wieder Ansätze, alternative, den Patienten weniger belastende, endovaskuläre Techniken zu entwickeln. Darüber hinaus gibt es Aneurysmen, die aufgrund ihrer Größe und/oder Lokalisation nicht oder nur mit deutlich erhöhtem Risiko operabel sind. Als Beispiel hierzu ist das Basilariskopfaneurysma und intrakavernös gelegene Aneurysmen der Arteria carotis interna zu nennen. Ein großer Vorteil ist die minimale Invasivität eines endovaskulären Zuganges zur Okklusion von Aneurysmen. Eine Eröffnung des Schädels und die damit verbundenen lokalen Schädigungen, z.B. durch Spateldruck am Gehirn etc., kommen nicht vor. Das kurzfristige temporäre Ausschalten des aneurysmatragenden Gefäßes entfällt, außer bei der endovaskulären Behandlung mit Polymerisaten (Onyx). (73, 77, 87)

Der Verschluss von kleinen, perforierenden Arterien beim Aufsetzen des Clips, was häufig ein Problem bei Aneurysmen des Basilariskopfs und der Arteria communicans anterior darstellt, wird minimiert. Die bei operativ versorgten Aneurysmen oft zu sehenden postoperativen neuropsychologischen Störungen sind beim Einsatz von Coils deutlich weniger ausgeprägt (32, 44, 60, 108).

Erste interventionelle Ansätze entstanden, da einige Patienten nicht operabel waren, bzw. ein hohes Operationsrisiko aufwiesen. Darin ist auch begründet, dass neurointerventionelle Verfahren oft als Heilversuch im Einzelfall zur klinischen Anwendung kamen. Ende der 80er waren noch Coils im Einsatz, die über einen Pusher-Draht in das Aneurysma gebracht wurden. Erst Anfang der 90er Jahre entwickelte Guglielmi Platinspiralen, die elektrolytisch abgelöst wurden (40, 41).

Der Ansatz, die Elektrothrombose als Mittel zum Aneurysmaverschluss einzusetzen, wurde bereits 1964 von Mullan et al. publiziert (75). Man versuchte, über einen stereotaktischen Zugang intrakranielle sakkuläre Aneurysmen elektrolytisch auszuschalten. Dabei wurde eine Reihe dünner mit Teflon ummantelter Nadeln in das Aneurysma eingebracht und für ca. fünf Minuten ein schwacher Strom appliziert. Insgesamt wurden 57 Patienten von Mullan in dieser Weise behandelt. Vor allem wegen des hohen Blutungsrisikos und des großen technischen Aufwands hatte sich diese Methode nicht durchsetzen können. Es zeigte sich jedoch, dass unter bestimmten Voraussetzungen ein elektrischer Strom eine Thrombose im Aneurysma initiieren kann. Guglielmi hatte diese Technik aufgegriffen und versuchte nun, über kleine Platinspiralen durch Elektrothrombose das Aneurysma auszuschalten. Die Elektrothrombose allein erwies sich jedoch nicht als erfolgreich und hat, wie heute allgemein anerkannt wird, wenn überhaupt, eine untergeordnete Bedeutung. Der große Vorteil von den so genannten

Guglielmi-Detachable Coils ist die selektive Platzierung der Platinspiralen, die bei nicht ausreichender optimaler Lage im Aneurysma jederzeit wieder zurückgezogen werden können. Die bis zum Jahre 2005 vorliegenden Studien zeigten, dass die endovaskuläre Behandlung von Aneurysmen eine zumindest der Operation gleichwertige Methode darstellt. (71, 72, 74) Die Daten der ISAT-Studie ergaben, dass die endovaskuläre Behandlung von ablösbaren Platinspiralen bei geeigneten Patienten mit rupturierten Aneurysmen dem neurochirurgischen Clipping überlegen ist. Diese kontrollierte, prospektive Studie zum Behandlungsrisiko rupturierter Aneurysmen wurde nach 2143 von 2500 geplanten Patienten aus ethischen Gründen vorzeitig gestoppt, da die endovaskuläre Behandlung eindeutig ein besseres klinisches Outcome zeigte. So war das relative Risiko für Todesfolge oder signifikante Behinderungen bei den endovaskulär behandelten Patienten nach einem Jahr um 22,6% niedriger als bei den neurochirurgisch behandelten Patienten. Die absolute Risikoreduktion lag bei 6,9%. Dies bedeutet, dass Patienten mit einem rupturierten, intrakraniellen Aneurysma sobald als möglich behandelt werden müssen, um eine Re-Blutung zu vermeiden. Die Therapie der ersten Wahl scheint die endovaskuläre Behandlung zu sein, basierend auf einer 4-Gefäß-Angiographie.

Die Lokalisation des Aneurysmas sollte die Behandlungsentscheidung nur dann beeinflussen, wenn sie im hinteren Kreislauf gelegen ist. Diese Aneurysmen sind in erster Linie der endovaskulären Therapie zuzuführen. Die Langzeitergebnisse der ISAT-Studie sind noch nicht komplett publiziert. Es zeigte sich jedoch, dass für beide Behandlungsmodalitäten ein Wachstum der behandelten Aneurysmen beschrieben wird, vergleichbare Daten liegen jedoch zurzeit noch nicht vor. Ein immer wieder beschriebener Nachteil der endovaskulären Therapie ist die partielle Revaskularisation der Aneurysmen innerhalb der ersten Monate nach erfolgreichem Verschluss. Selbst bei initial komplett verschlossenen Aneurysmen zeigte sich eine Revaskularisation bei 5-10% der Patienten (100). Eine wichtige Frage ist in der Tat, inwieweit angiographisch verschlossene Aneurysmen rekanalisieren und was mit nicht komplett verschlossenen Aneurysmen im Verlauf passiert.

In einer experimentellen Untersuchung konnte Reul (82) zeigen, dass bei angiographisch komplett verschlossenen Aneurysmen in ca. 50% der Fälle in der histopathologischen Aufarbeitung eine Rekanalisierung des Aneurysmadomes zu erkennen war. Eine Endothelialisierung des Aneurysmahalses und damit ein Verschluss traten nur auf, wenn die Spiralen sehr dicht aneinander lagen, d.h. der Abstand zwischen den einzelnen Spiralen die Drahtstärke nicht überstieg. Eine interessante Beobachtung war auch, dass die applizierten Coils auch nach ursprünglicher Körbchenform mit der Zeit - in einem Zeitraum von drei bis sechs Monaten - wieder zu ihrer ursprünglichen Spiralforn zurückkehrten. Diese intraaneurysmatische Positionsänderung wird wahrscheinlich durch die ständige Pulsation und den Memory-Effekt hervorgerufen. Möglicherweise führen Veränderungen der Oberflächenstruktur der Spiralen durch

Beschichtung zu einer höheren Thrombogenität und damit zu höheren Verschlussraten. Dies ist zurzeit Inhalt laufender experimenteller Arbeiten.

Weiter muss überlegt werden, ob statt der Spiralform andere Memory-Formen, z.B. Kugelformen besser geeignet sind. Inzwischen gibt es eine Reihe komplexer Formen von Platinspiralen.

Insgesamt wurden weltweit bis zum Jahre 2002 schätzungsweise 60000 Patienten endovaskulär mit GDC-Coils behandelt. Es liegen bislang nur wenige Verlaufsuntersuchungen vor. Nach den Erfahrungen von 11 verschiedenen Arbeitsgruppen liegt die vollständige Okklusionsrate bei ca. 80%, in den restlichen Fällen bleibt ein Aneurysmarest, meist im Halsbereich bestehen. Zurzeit wird immer noch kontrovers diskutiert wie groß die Gefahr eines Aneurysmarestes in Bezug auf eine Rezidivblutung ist. Zur Abschätzung des Risikos einer Rezidivblutung und der Langzeitergebnisse greift man auf die Resultate der neurochirurgischen Behandlungen zurück. Nach Feuerberg (30) liegt das Risiko einer erneuten Blutung bei postoperativ nachgewiesenen Restaneurysmen bei 3,8%. Verlaufsuntersuchungen endovaskulär behandelter Patienten zeigten, dass die endovaskuläre Therapie eine Morbidität von 7 und eine Mortalität von 9% aufwies und damit mit der neurochirurgischen Therapie vergleichbar ist. Betrachtet man die nicht rupturierten Aneurysmen gesondert, ergibt sich eine Morbidität von 5,6 und eine Mortalität von 0% für diese Gruppe (118). Eine Re-Blutung nach unvollständigem Clipping oder Coiling ist bekannt. Asgari et al (6, 7) untersuchten 1170 Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen, die über einen Zeitraum von 12 Jahren behandelt wurden. Dabei wurden 727 Patienten operativ versorgt, 443 wurden endovaskulär behandelt. Bei 11 dieser Patienten trat eine Re-Blutung auf. Bei 7 dieser 11 Patienten zeigte die routinemäßig durchgeführte Angiographie nach dem Eingriff kein Restaneurysma. Die Aneurysmaruptur trat mit einer Latenz von im Mittel 9,5 Monaten auf (21 h – 48 Monate). Bei 3 dieser 7 Patienten wurde das Aneurysma operativ behandelt, bei 4 wurde ein Coiling durchgeführt. Die Blutung präsentierte sich als intraparenchymale Blutung, alle Aneurysmen waren im vorderen Stromgebiet. Die angiographisch dokumentierte mögliche Ursache der Re-Blutung lag bei 2 Patienten in einem Verrutschen des Aneurysmaclips und bei 3 Patienten in einer Coil-Kompaktierung oder Coil-Migration (n=1). Das Outcome nach dieser Re-Blutung war nur bei 2 Patienten gut, die anderen Patienten verstarben.

Idealerweise sollten experimentelle Aneurysmen ähnlichen hämodynamischen Kräften ausgesetzt sein, wie sie sich bei menschlichen zerebralen Bifurkationsaneurysmen finden. Auch die physikalischen Dimensionen und das radiologische Erscheinungsbild sollten sich ähneln. Wird keine Embolisation des Aneurysmas durchgeführt, sollten diese sich nicht von selbst verschließen (66, 67). In dem von uns gewählten Aneurysmamodell am Kaninchen ist der Blut-

fluss aus der Aorta direkt auf den Hals des experimentell induzierten Aneurysmas gerichtet, was die Bildung von thrombotischem Material innerhalb des Aneurysmas reduzieren sollte. Es entstehen zudem ähnliche hämodynamische Kräfte, wie sie auch bei intrakraniellen Bifurkationsaneurysmen im Menschen gefunden werden. Wir sind der Meinung, dass dieses Modell gut in der Lage ist, die hämodynamischen Kräfte innerhalb und den Fluss in das Aneurysma zu simulieren. Die Größe der in unserer Studie induzierten Aneurysmen lag zwischen 2 und 5 mm, in der Breite im Mittel $3,24 \text{ mm} \pm 0,43 \text{ mm}$, in der Höhe $5,05 \text{ mm} \pm 0,64 \text{ mm}$, und hat somit eine Größe, wie sie typischerweise bei menschlichen intrakraniellen Aneurysmen vorgefunden wird. Somit waren sie einer endovaskulären Therapie mit GDC-Coils gut zugänglich.

Technisch konnten wir bei allen bis auf einem Aneurysma eine Okklusion der induzierten Aneurysmen erreichen. Die von uns erreichte durchschnittliche Okklusionsrate war durchaus vergleichbar mit der Okklusionsrate welche man bei einem ähnlich konfigurierten menschlichen intrakraniellen Aneurysma erzielen kann.

Somit eignet sich das oben beschriebene Modell nicht nur zum Studium unterschiedlicher Antikoagulationsregime, sondern kann auch zur Testung neuer Okklusionsmaterialien oder zum Training interventionell tätiger Neuroradiologen eingesetzt werden. Das Modell hat den großen Vorteil einer relativ einfachen chirurgischen Vorgehensweise zur Induktion der Aneurysmen. Sie kann auch ohne chirurgische Vorkenntnisse innerhalb kurzer Zeit erlernt werden. Aufgrund der Größe der Tiere und ihrer unkomplizierten, kurzzeitigen Sedierbarkeit, eignet sich das Kaninchenmodell auch zur Suche nach ischämischen Ereignissen mittels diffusionsgewichteter Bildgebung in der MRT. Damit kann eine Qualitätskontrolle z.B. nach Interventionen stattfinden. Wir konnten so zeigen, dass es nach Verschluss der Arteria carotis nur selten zu ischämischen Ereignissen bei der Aneurysmainduktion kam. Anhand des vorgestellten Tiermodells können daher auch technische Neuerungen getestet werden; Embolisierungsergebnisse sind kalkulierbarer, bevor es zum direkten Einsatz beim Menschen kommt.

Reproduzierbare Tiermodelle sind seit jeher ein unverzichtbarer Teil in der Entwicklung endovaskulärer Okklusionstechniken (4). Zum Beispiel wurden Guglielmi-Detachable-Coils (GDC) zuerst an einem Schweinemodell mit lateralen Seitwandaneurysmen getestet (40, 41). Die meisten existierenden Tiermodelle, ebenso wie das Schweinemodell, welches zur Testung der GDCs verwendet wurde, reproduzieren jedoch nicht die hämodynamischen Kräfte in menschlichen, intrakraniellen Aneurysmen, bei denen es sich meistens um Bifurkationsaneurysmen handelt. Zudem beeinflusst eine vorangehende chirurgische Intervention die histologische Reaktion des Aneurysmas nach Einbringen der Coils. Es kommt hierbei zur Narbenbildung und zu Fremdkörperreaktionen in der Region des Aneurysmahalses.

Eine Vielzahl von Studien hat das fibrinolytische System des Hasen untersucht und festgestellt, dass es dem des Menschen (45, 69). Daher haben wir uns in unserem Modell für ein Aneurysmamodell am Kaninchen entschieden, um die verschiedenen Antikoagulationsregimes zu testen. Carter und Mitarbeiter (16) konnten in ihren Studien zeigen, dass sich die antikoagulatorischen Reaktionen in menschlichen Aneurysmen an Kaninchen simulieren lassen. Auch ist die Gefäßanatomie der Kopf-/Halsregion beim Hasen gut bekannt und ähnlich dem des Menschen.

Thromboembolische Komplikationen treten vor allem während neurointerventioneller Eingriffe auf, insbesondere auch bei der Embolisation intrazerebraler Aneurysmen. Die Inzidenz mit der thromboembolische Ereignisse auftreten wird mit 2,5 – 5,5 % angegeben (1, 117). Eine kontinuierliche Spülung des koaxialen Kathetersystems mit hepariniserter Flüssigkeit kann diese Ereignisse verringern. Workman et al (122) berichteten über eine thromboembolische Komplikation bei 6,7 %. Bei 14 von 210 Patienten traten Komplikationen auf die auf thromboembolische Ursachen zurückzuführen waren. Bei 5 dieser 14 Patienten kam es zu distalen Embolien. Keiner dieser Patienten zeigte aber eine Thrombusformation am Aneurysmahals. Bei den anderen 9 Patienten konnten Thromben am Aneurysmahals nachgewiesen werden. Bei allen Eingriffen wurde eine systemische Heparinisierung vorgenommen, wobei jedoch nicht beschrieben ist, ob diese auch effektiv war. Bei 5 dieser 14 Patienten wurde zusätzlich ein Gb IIb/IIIa-Inhibitor gegeben. Hier konnte dann bei 4 dieser 5 Patienten ein Progress der Thrombusformation gesehen werden. Bei keinem Patienten wurde ein Verschwinden des Thrombus am Aneurysmahals nachgewiesen. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten anschließend zusätzlich orale Thrombozytenaggregationshemmer. Bei keinem Patienten trat eine Blutung auf. Diese Beobachtungen eines Thrombuswachstums am Aneurysmahals, wahrscheinlich verursacht durch eine überschießende Thrombusbildung an den Coils, sind wohl auch verantwortlich für die distalen thromboembolischen Komplikationen.

Eine bereits vor oder zumindest während der endovaskulären Intervention beginnende thrombozytenaggregationshemmende Therapie könnte diesem Thrombuswachstum am Aneurysmahals vorbeugen. Jedoch war das bei einer endovaskulären Therapie mögliche Rupturrisiko des Aneurysmas und die damit verbundene Blutungsgefahr bisher der Grund, dass diese Therapieoption nicht durchgeführt wurde. Eine Heparinisierung ist reversibel und gut steuerbar, bietet aber anscheinend keinen ausreichenden Schutz vor Thrombusformationen am Aneurysmahals. Die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern würde wahrscheinlich eine gute Protektion bieten, eine schnelle Normalisierung der Thrombozytenfunktion ist jedoch nicht oder nur schlecht möglich, die Gabe von Thrombozytenkonzentraten wäre notwendig.

Als wesentliches Argument gegen eine Antikoagulation wurde immer wieder ein negativer Einfluss auf die Okklusion der Aneurysmen selbst angeführt.

Im Vergleich der verschiedenen Antikoagulationsregime dieser Studie zeigten sich jedoch Unterschiede. In unserer Studie zeigte sich kein Unterschied im Bezug auf die Rekanalisationsrate und Okklusionsrate in den Gruppen die keine Antikoagulation, nur Heparin nach Platzierung des ersten Coils, Heparin nach dem ersten Coil und dann 2 Tage post interventionem LMWH subkutan oder Heparin nach dem ersten Coil und ASS lebenslang erhielten (Gruppe 2-4). Im Gegensatz hierzu ließ sich in der Gruppe welche nach Platzierung des ersten Coils Heparin erhielt und LMWH lebenslang erhielten eine deutliche Rekanalisierungstendenz und eine geringere Okklusionsrate beobachten. Des Weiteren war in der LMWH-Gruppe die Tendenz zur narbigen Umwandlung des Aneurysmalumens mit einer Neovaskularisation deutlich geringer, während in den übrigen Gruppen die Coils von narbigem Bindegewebe mit Neovaskularisationszeichen ummauert waren. In den durchgeführten Kontrollbluttests zur Bestimmung der Blutungszeit bzw. des Anti-Xa Spiegels zeigte sich das die Tiere, deren Gerinnungssystem dem des Menschen sehr ähnlich ist, allesamt eine verlängerte Blutungszeit hatten, vergleichbar mit einem Menschen der täglich ASS 100mg einnimmt bzw einen Anti-Xa Spiegel vergleichbar mit einem Menschen der gewichtsadaptiert LMWH z.b. Clexane subkutan injiziert bekommt. ASS 100 lebenslang ist ein gängiges Antikoagulationsschema welches bei Stentpatienten zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse bzw zur Prophylaxe einer Stentrestenose eingesetzt wird. Da die tägliche Lebenslange Gabe von ASS 100 die Rekanalisationstendenz und Okklusionsrate von unseren experimentellen Aneurysmen nicht negativ beeinflusst hat, lässt sich hieraus schlussfolgern das ein Antikoagulationsregime mit ASS 100 einem Regime mit LMWH überlegen ist bezüglich der Rekanalisations- und Okklusionsrate bei Aneurysmen. Dies kann somit einen wichtigen Beitrag leisten zur Verhinderung von thromboembolischen Komplikationen in der endovaskulären Aneurysmathherapie.

Nach den Ergebnissen unserer Studie ist eine Beeinträchtigung der Okklusions- und Rekanalisationsrate im Aneurysma durch antikoagulative Dauermedikation mit ASS 100 nicht zu erwarten. Wir sind daher der Ansicht, dass eine Antikoagulation während und nach dem Eingriff sinnvoll, ja sogar unverzichtbar ist, um die Gefahr thromboembolischer Komplikationen zu minimieren.

Weitere, auch klinische Studien müssen zeigen, ob nicht eine Gabe neuer Thrombozytenaggregationshemmer mit guter Steuerbarkeit während der Aneurysmenembolisation sinnvoll ist.

7 Literatur

1. **Neurosurg Rev**, 2003.
2. Akiba Y, Murayama Y, Vinuela F, Lefkowitz MA, Duckwiler GR, Gobin YP: Balloon-assisted Guglielmi detachable coiling of wide-necked aneurysms: Part I--experimental evaluation. **Neurosurgery** 45:519-527; discussion 527-530, 1999.
3. Ali MJ, Bendok BR, Tella MN, Chandler JP, Getch CC, Batjer HH: Arterial reconstruction by direct surgical clipping of a basilar artery dissecting aneurysm after failed vertebral artery occlusion: technical case report and literature review. **Neurosurgery** 52:1475-1480; discussion 1480-1471, 2003.
4. Altes TA, Cloft HJ, Short JG, DeGast A, Do HM, Helm GA, Kallmes DF: 1999 ARRS Executive Council Award. Creation of saccular aneurysms in the rabbit: a model suitable for testing endovascular devices. American Roentgen Ray Society. **AJR Am J Roentgenol** 174:349-354, 2000.
5. Aoyagi M, Yamamoto M, Azuma H, Nagashima G, Niimi Y, Tamaki M, Hirakawa K, Yamamoto K: Immunolocalization of matrix metalloproteinases in rabbit carotid arteries after balloon denudation. **Histochem Cell Biol** 109:97-102, 1998.
6. Asgari S, Doerfler A, Wanke I, Schoch B, Forsting M, Stolke D: Complementary management of partially occluded aneurysms by using surgical or endovascular therapy. **J Neurosurg** 97:843-850, 2002.
7. Asgari S, Wanke I, Schoch B, Stolke D: Recurrent hemorrhage after initially complete occlusion of intracranial aneurysms. **Neurosurg Rev** 26:269-274, 2003.
8. Batjer H, Samson D: Intraoperative aneurysmal rupture: incidence, outcome, and suggestions for surgical management. **Neurosurgery** 18:701-707, 1986.
9. Batjer H, Suss RA, Samson D: Intracranial arteriovenous malformations associated with aneurysms. **Neurosurgery** 18:29-35, 1986.
10. Binder H, Gerstenbrand F, Jellinger K, Krenn J, Watzek C: The symptomatology with the most severe clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage. **J Neurol** 222:119-129, 1979.
11. Bonafe A, Picot MC, Jean B, Bourbotte G, Seris C, Margarot M, Khoury K, Coubes P, Segnarbieux F: [Acutely ruptured intracranial aneurysms treated with GDC coils. Results from a single center over a period of 5 years]. **Neurochirurgie** 51:155-164, 2005.
12. Bremer J: Congenital aneurysms of the cerebral arteries. **Arch Pathol** 35:819-831, 1943.
13. Broderick J, Sauerbeck L, Foroud T, Huston J, Pankratz N, Meissner I, Brown R: The Familial Intracranial Aneurysm (FIA) study protocol. **BMC Medical Genetics** 6:17, 2005.
14. Bruno G, Todor R, Lewis I, Chyatte D: Vascular extracellular matrix remodeling in cerebral aneurysms. **J Neurosurg** 89:431-440, 1998.
15. Byrne J, Guglielmi G: *Endovascular Treatment of intracranial Aneurysms*. Heidelberg, Springer Verlag, 1998.
16. Carter CJ GD, Louis RA, Hershler R, Wadsworth LD: a comparison of seven prothrombin time reagents-development of an evaluation strategy. **Mod. Pathol** 1:284-287, 1988.
17. Cattoretti G, Becker MH, Key G, Duchrow M, Schluter C, Galle J, Gerdes J: Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. **J Pathol** 168:357-363, 1992.
18. Cattoretti G, Pileri S, Parravicini C, Becker MH, Poggi S, Bifulco C, Key G, D'Amato L, Sabattini E, Feudale E, et al.: Antigen unmasking on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections. **J Pathol** 171:83-98, 1993.
19. Chase AJ, Bond M, Crook MF, Newby AC: Role of nuclear factor-kappa B activation in metalloproteinase-1, -3, and -9 secretion by human macrophages in vitro and rabbit foam cells produced in vivo. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 22:765-771, 2002.
20. Cloft HJ, Altes TA, Marx WF, Raible RJ, Hudson SB, Helm GA, Mandell JW, Jensen ME, Dion JE, Kallmes DF: Endovascular creation of an in vivo bifurcation aneurysm model in rabbits. **Radiology** 213:223-228, 1999.
21. Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A, Moret J: Intracranial berry aneurysms: angiographic and clinical results after endovascular treatment. **Radiology** 206:499-510, 1998.
22. Cognard C, Weill A, Spelle L, Piotin M, Castaings L, Rey A, Moret J: Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils, in *Radiology*, 1999, pp 348-356.
23. Cohen JE, Gomori JM, Umansky F: Endovascular management of spontaneous bilateral symptomatic vertebral artery dissections. **AJNR Am J Neuroradiol** 24:2052-2056, 2003.

24. Cohen JE, Gomori JM, Umansky F: Endovascular management of symptomatic vertebral artery dissection achieved using stent angioplasty and emboli protection device. **Neurol Res** 25:418-422, 2003.
25. Cronqvist S, Troupp H: Intracranial arteriovenous malformation and arterial aneurysm in the same patient. **Acta Neurol Scand** 42:307-316, 1966.
26. Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, Misra M, Ausman JI, Charbel F: Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. **Neurosurgery** 43:1281-1295; discussion 1296-1287, 1998.
27. Eppinger H: Pathogenesis (Histiogenesis und Aetiologie) der Aneurysmen einschließlich des Aneurysma equi verminosum. **Arch klin Chir** 35:1-563, 1887.
28. Ferguson GG: Turbulence in human intracranial saccular aneurysms. **J Neurosurg** 33:485-497, 1970.
29. Ferguson GG: Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. **J Neurosurg** 37:666-677, 1972.
30. Feuerberg I, Lindquist C, Lindqvist M, Steiner L: Natural history of postoperative aneurysm rests, in *J Neurosurg*, 1987, pp 30-34.
31. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. **Neurosurgery** 6:1-9, 1980.
32. Fontanella M, Perozzo P, Ursone R, Garbossa D, Bergui M: Neuropsychological assessment after microsurgical clipping or endovascular treatment for anterior communicating artery aneurysm. **Acta Neurochir (Wien)** 145:867-872; discussion 872, 2003.
33. Forbus W: On the origin of miliary aneurysms of the superficial cerebral arteries. **John Hopkins Hosp Bull** 47:239, 1930.
34. Forrest MD, O'Reilly GV: Production of experimental aneurysms at a surgically created arterial bifurcation. **AJNR Am J Neuroradiol** 10:400-402, 1989.
35. Forster F, Alpers B: Anatomical defects and pathological changes in congenital cerebral aneurysms. **J Neuropathol Exp Neurol** 4:146-154, 1945.
36. Friedman JA, Nichols DA, Meyer FB, Pichelmann MA, McIver JI, Toussaint LG, 3rd, Axley PL, Brown RD, Jr.: Guglielmi detachable coil treatment of ruptured saccular cerebral aneurysms: retrospective review of a 10-year single-center experience. **AJNR Am J Neuroradiol** 24:526-533, 2003.
37. Fujiwara NH, Cloft HJ, Marx WF, Short JG, Jensen ME, Kallmes DF: Serial angiography in an elastase-induced aneurysm model in rabbits: evidence for progressive aneurysm enlargement after creation. **AJNR Am J Neuroradiol** 22:698-703, 2001.
38. Gieteling EW, Rinkel GJ: Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. **J Neurol** 250:418-423, 2003.
39. Goodall S, Crowther M, Hemingway DM, Bell PR, Thompson MM: Ubiquitous elevation of matrix metalloproteinase-2 expression in the vasculature of patients with abdominal aneurysms. **Circulation** 104:304-309, 2001.
40. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. **J Neurosurg** 75:8-14, 1991.
41. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. **J Neurosurg** 75:1-7, 1991.
42. Gull W: Cases of aneurysm of the cerebral vessels. **Guy's Hosp Rep** 3rd Series:281-284, 1859.
43. Hackney DB, Lesnick JE, Zimmerman RA, Grossman RI, Goldberg HI, Bilaniuk LT: MR identification of bleeding site in subarachnoid hemorrhage with multiple intracranial aneurysms. **J Comput Assist Tomogr** 10:878-880, 1986.
44. Hadjivassiliou M, Tooth CL, Romanowski CA, Byrne J, Battersby RD, Oxbury S, Crewswell CS, Burkitt E, Stokes NA, Paul C, Mayes AR, Sagar HJ: Aneurysmal SAH: cognitive outcome and structural damage after clipping or coiling. **Neurology** 56:1672-1677, 2001.
45. Hassett MA, Krishnamurti C, Barr CF, Alving BM: The rabbit as a model for studies of fibrinolysis. **Thromb Res** 43:313-323, 1986.
46. Hassler O: Morphological studies on the large cerebral arteries, with reference to the aetiology of subarachnoid haemorrhage. **Acta Psychiatr Scand Suppl** 154:1-145, 1961.
47. Huang SN, Minassian H, More JD: Application of immunofluorescent staining on paraffin sections improved by trypsin digestion. **Lab Invest** 35:383-390, 1976.
48. Iijima A, Piotin M, Mounayer C, Spelle L, Weill A, Moret J: Endovascular treatment with coils of 149 middle cerebral artery berry aneurysms. **Radiology** 237:611-619, 2005.

-
49. Imai K, Ohuchi E, Aoki T, Nomura H, Fujii Y, Sato H, Seiki M, Okada Y: Membrane-type matrix metalloproteinase 1 is a gelatinolytic enzyme and is secreted in a complex with tissue inhibitor of metalloproteinases 2. **Cancer Res** 56:2707-2710, 1996.
 50. Inagawa T: Cerebral vasospasm in elderly patients with ruptured intracranial aneurysms, in *Surg Neurol*, 1991, pp 91-98.
 51. Inagawa T: Cerebral vasospasm in elderly patients treated by early operation for ruptured intracranial aneurysms. **Acta Neurochir (Wien)** 115:79-85, 1992.
 52. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 16:562-572, 1985.
 53. Kayembe KN, Sasahara M, Hazama F: Cerebral aneurysms and variations in the circle of Willis. **Stroke** 15:846-850, 1984.
 54. Kerber CW, Heilman CB: Flow dynamics in the human carotid artery: I. Preliminary observations using a transparent elastic model. **AJNR Am J Neuroradiol** 13:173-180, 1992.
 55. Kerber CW, Liepsch D: Flow dynamics for radiologists. I. Basic principles of fluid flow. **AJNR Am J Neuroradiol** 15:1065-1075, 1994.
 56. Kerber CW, Liepsch D: Flow dynamics for radiologists. II. Practical considerations in the live human. **AJNR Am J Neuroradiol** 15:1076-1086, 1994.
 57. Kessler LA, Wholey MH: Internal carotid occlusion for treatment of intracranial aneurysms. A new percutaneous technique. **Radiology** 95:581-583, 1970.
 58. Kim SC, Singh M, Huang J, Prestigiacomo CJ, Winfree CJ, Solomon RA, Connolly ES, Jr.: Matrix metalloproteinase-9 in cerebral aneurysms. **Neurosurgery** 41:642-666; discussion 646-647, 1997.
 59. Kitamoto T, Ogomori K, Tateishi J, Prusiner SB: Formic acid pretreatment enhances immunostaining of cerebral and systemic amyloids. **Lab Invest** 57:230-236, 1987.
 60. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M: Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. **Stroke** 31:2369-2377, 2000.
 61. Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F, Nagata I, Kataoka H: Cerebral aneurysms arising at nonbranching sites. An experimental Study. **Stroke** 28:398-403; discussion 403-394, 1997.
 62. Kondziolka D, Nixon BJ, Lasjaunias P, Tucker WS, TerBrugge K, Spiegel SM: Cerebral arteriovenous malformations with associated arterial aneurysms: hemodynamic and therapeutic considerations. **Can J Neurol Sci** 15:130-134, 1988.
 63. Lamblin N, Bauters C, Hermant X, Lablanche JM, Helbecque N, Amouyel P: Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol** 40:43-48, 2002.
 64. Leong AS: Microwave techniques for diagnostic laboratories. **Scanning** 15:88-98, 1993.
 65. Macdonald RL, Mojtahedi S, Johns L, Kowalczyk A: Randomized comparison of Guglielmi detachable coils and cellulose acetate polymer for treatment of aneurysms in dogs. **Stroke** 29:478-485; discussion 485-476, 1998.
 66. Massoud TF, Guglielmi G, Ji C, Vinuela F, Duckwiler GR: Experimental saccular aneurysms. I. Review of surgically-constructed models and their laboratory applications. **Neuroradiology** 36:537-546, 1994.
 67. Massoud TF, Ji C, Guglielmi G, Vinuela F, Robert J: Experimental models of bifurcation and terminal aneurysms: construction techniques in swine. **AJNR Am J Neuroradiol** 15:938-944, 1994.
 68. Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E, Saatci I: Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. **J Neurosurg** 96:474-482, 2002.
 69. Mayer EJ, Fujita T, Gardell SJ, Shebuski RJ, Reilly CF: The pharmacokinetics of plasminogen activator inhibitor-1 in the rabbit. **Blood** 76:1514-1520, 1990.
 70. Mohr G, Ferguson G, Khan M, Malloy D, Watts R, Benoit B, Weir B: Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm. Retrospective analysis of 91 cases. **J Neurosurg** 58:482-487, 1983.
 71. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. **Lancet** 360:1267-1274, 2002.
 72. Molyneux AJ: Changes in the treatment of patients with subarachnoid haemorrhage following publication of the International Subarachnoid Aneurysm Trial. **Clin Neurol Neurosurg** 108:115-116, 2006.
-

-
73. Molyneux AJ, Cekirge S, Saatci I, Gal G: Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. **AJNR Am J Neuroradiol** 25:39-51, 2004.
 74. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P: International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. **Lancet** 366:809-817, 2005.
 75. Mullan S, Beckmann F, Vailati et al: An experimental approach to the problem of cerebral aneurysms. **J Neurosurg**:838-845, 1964.
 76. Muller-Forell W, Welschehold S, Kohler J, Schicketanz KH: [Subarachnoid hemorrhage without aneurysm]. **Radiologe** 42:871-879, 2002.
 77. Murayama Y, Vinuela F, Tateshima S, Vinuela F, Jr., Akiba Y: Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of a combination of liquid embolic agents and protective devices. **AJNR Am J Neuroradiol** 21:1726-1735, 2000.
 78. Nomura H, Fujimoto N, Seiki M, Mai M, Okada Y: Enhanced production of matrix metalloproteinases and activation of matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A) in human gastric carcinomas. **Int J Cancer** 69:9-16, 1996.
 79. Okamoto S, Handa H, Hashimoto N: Location of intracranial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformation: statistical analysis. **Surg Neurol** 22:335-340, 1984.
 80. Phuong LK, Link M, Wijdicks E: Management of intracranial infectious aneurysms: a series of 16 cases. **Neurosurgery** 51:1145-1151; discussion 1151-1142, 2002.
 81. Redekop G, Ferguson G: *Intracranial Aneurysms*. New York, McGraw Hill, 1994.
 82. Reul J, Weis J, Spetzger U, Konert T, Fricke C, Thron A: Long-term angiographic and histopathologic findings in experimental aneurysms of the carotid bifurcation embolized with platinum and tungsten coils. **AJNR Am J Neuroradiol** 18:35-42, 1997.
 83. Roach MR: Changes in Arterial Distensibility as a Cause of Poststenotic Dilatation. **Am J Cardiol** 12:802-815, 1963.
 84. Romeike BF, Feiden W: Demonstration of platinum microcoils in embolized blood vessels in-situ using a modified methyl methacrylate embedding method, and a special cutting and grinding technique. **Biotech Histochem** 73:198-201, 1998.
 85. Rordorf G, Bellon RJ, Budzik RE, Jr., Farkas J, Reinking GF, Pergolizzi RS, Ezzeddine M, Norbash AM, Gonzalez RG, Putman CM: Silent thromboembolic events associated with the treatment of unruptured cerebral aneurysms by use of Guglielmi detachable coils: prospective study applying diffusion-weighted imaging. **AJNR Am J Neuroradiol** 22:5-10, 2001.
 86. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, Raaymakers TW, Van Gijn J: Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. **Neurology** 62:891-894, 2004.
 87. Saatci I, Cekirge HS, Ciceri EF, Mawad ME, Pamuk AG, Besim A: CT and MR imaging findings and their implications in the follow-up of patients with intracranial aneurysms treated with endosaccular occlusion with onyx. **AJNR Am J Neuroradiol** 24:567-578, 2003.
 88. Saito S, Zempo N, Yamashita A, Takenaka H, Fujioka K, Esato K: Matrix metalloproteinase expressions in arteriosclerotic aneurysmal disease. **Vasc Endovascular Surg** 36:1-7, 2002.
 89. Schievink WI: Genetics of intracranial aneurysms. **Neurosurgery** 40:651-662; discussion 662-653, 1997.
 90. Schievink WI: Marfan syndrome and intracranial aneurysms. **Stroke** 30:2767-2768, 1999.
 91. Schievink WI, Link MJ, Piepgras DG, Spetzler RF: Intracranial aneurysm surgery in Ehlers-Danlos syndrome Type IV. **Neurosurgery** 51:607-611; discussion 611-603, 2002.
 92. Schievink WI, Parisi JE, Piepgras DG, Michels VV: Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. **Neurosurgery** 41:866-870; discussion 871, 1997.
 93. Serbinenko FA: Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. **J Neurosurg** 41:125-145, 1974.
 94. Serbinenko FA, Iakovlev SB, Bocharov AV: [Experience in endovascular occlusion of cerebral arterial aneurysm using microspirals]. **Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko**:5-10, 2002.
 95. Serbinenko FA, Iakovlev SB, Bocharov AV: [Experience with endovascular occlusion of cerebrovascular aneurysms by means of microspirals]. **Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko**:5-10; discussion 11, 2003.
 96. Shaper KR, Savage FJ, Hembry RM, Boulos PB: Regulation of matrix metalloproteinases in a model of colonic wound healing in a rabbit. **Dis Colon Rectum** 44:1857-1866, 2001.
-

-
97. Shi SR, Imam SA, Young L, Cote RJ, Taylor CR: Antigen retrieval immunohistochemistry under the influence of pH using monoclonal antibodies. **J Histochem Cytochem** 43:193-201, 1995.
 98. Shi SR, Key ME, Kalra KL: Antigen retrieval in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: an enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. **J Histochem Cytochem** 39:741-748, 1991.
 99. Shishkina LV, Lazarev VA, Meshcheriakova AV, Printseva O: [Connective tissue pathology in patients with aneurysms of the cerebral arteries (Ehlers-Danlos syndrome)]. **Arkh Patol** 55:16-20, 1993.
 100. Sluzewski M, van Rooij WJ, Rinkel GJ, Wijnalda D: Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: long-term clinical and serial angiographic results. **Radiology** 227:720-724, 2003.
 101. Soeda A, Sakai N, Murao K, Sakai H, Ihara K, Yamada N, Imakita S, Nagata I: Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization with use of diffusion-weighted MR imaging. Part II. Detection of the microemboli proximal to cerebral aneurysm. **AJNR Am J Neuroradiol** 24:2035-2038, 2003.
 102. Soeda A, Sakai N, Sakai H, Ihara K, Yamada N, Imakita S, Nagata I: Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization of asymptomatic cerebral aneurysms: evaluation of 66 consecutive cases with use of diffusion-weighted MR imaging. **AJNR Am J Neuroradiol** 24:127-132, 2003.
 103. Stehbens WE: Aneurysms and Anatomical Variation of Cerebral Arteries. **Arch Pathol** 75:45-64, 1963.
 104. Stehbens WE: Cerebral aneurysms of animals other than man. **J Pathol Bacteriol** 86:160-168, 1963.
 105. Stehbens WE: Histopathology of cerebral aneurysms. **Arch Neurol** 8:272-285, 1963.
 106. Stehbens WE: Etiology of intracranial berry aneurysms. **J Neurosurg** 70:823-831, 1989.
 107. Stehbens WE, Delahunt B, Hilless AD: Early berry aneurysm formation in Marfan's syndrome. **Surg Neurol** 31:200-202, 1989.
 108. Stenhouse LM, Knight RG, Longmore BE, Bishara SN: Long-term cognitive deficits in patients after surgery on aneurysms of the anterior communicating artery. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 54:909-914, 1991.
 109. Suzuki J, Onuma T: Intracranial aneurysms associated with arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 50:742-746, 1979.
 110. Taylor CR, Shi SR, Chen C, Young L, Yang C, Cote RJ: Comparative study of antigen retrieval heating methods: microwave, microwave and pressure cooker, autoclave, and steamer. **Biotech Histochem** 71:263-270, 1996.
 111. Teasdale GM, Wardlaw JM, White PM, Murray G, Teasdale EM, Easton V, on behalf of the Davie Cooper Scottish Aneurysm Study G: The familial risk of subarachnoid haemorrhage. **Brain** 128:1677-1685, 2005.
 112. ter Berg HW, Bijlsma JB, Veiga Pires JA, Ludwig JW, van der Heiden C, Tulleken CA, Willemse J: Familial association of intracranial aneurysms and multiple congenital anomalies. **Arch Neurol** 43:30-33, 1986.
 113. Tsukahara T, Murakami N, Sakurai Y, Yonekura M, Takahashi T, Inoue T: Treatment of unruptured cerebral aneurysms--a multi-center study of Japanese national hospitals. **Acta Neurochir Suppl** 82:3-10, 2002.
 114. Turjman F, Massoud TF, Vinuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G: Aneurysms related to cerebral arteriovenous malformations: superselective angiographic assessment in 58 patients. **AJNR Am J Neuroradiol** 15:1601-1605, 1994.
 115. van den Berg JS, Limburg M, Hennekam RC: Is Marfan syndrome associated with symptomatic intracranial aneurysms? **Stroke** 27:10-12, 1996.
 116. Vilela P, Goulao A: [Cervical and intracranial arterial dissection: review of the acute clinical presentation and imaging of 48 cases]. **Acta Med Port** 16:155-164, 2003.
 117. Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M: Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. **J Neurosurg** 86:475-482, 1997.
 118. Wanke I, Doerfler A, Dietrich U, Egelhof T, Schoch B, Stolke D, Forsting M: Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. **AJNR Am J Neuroradiol** 23:756-761, 2002.
 119. Wermer MJ, Buskens E, van der Schaaf IC, Bossuyt PM, Rinkel GJ: Yield of screening for new aneurysms after treatment for subarachnoid hemorrhage. **Neurology** 62:369-375, 2004.
 120. Werner M, Von Wasielewski R, Komminoth P: Antigen retrieval, signal amplification and intensification in immunohistochemistry. **Histochem Cell Biol** 105:253-260, 1996.
 121. Wills S, Ronkainen A, van der Voet M, Kuivaniemi H, Helin K, Leinonen E, Frosen J, Niemela M, Jaaskelainen J, Hernesniemi J, Tromp G: Familial intracranial aneurysms: an analysis of 346 multiplex Finnish families. **Stroke** 34:1370-1374, 2003.
-

-
122. Workman MJ, Cloft HJ, Tong FC, Dion JE, Jensen ME, Marx WF, Kallmes DF: Thrombus formation at the neck of cerebral aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils. **AJNR Am J Neuroradiol** 23:1568-1576, 2002.
 123. Yamashita A, Noma T, Nakazawa A, Saito S, Fujioka K, Zempo N, Esato K: Enhanced expression of matrix metalloproteinase-9 in abdominal aortic aneurysms. **World J Surg** 25:259-265, 2001.
 124. Yasargil M: *Microneurosurgery*. Stuttgart, Thieme, 1984, vol 1 and 2.
 125. Youmans JR: *Neurological surgery*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1990.
 126. Zhang B, Dhillon S, Geary I, Howell WM, Iannotti F, Day IN, Ye S: Polymorphisms in matrix metalloproteinase-1, -3, -9, and -12 genes in relation to subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 32:2198-2202, 2001.
-

8 Publikationsliste

8.1 Publierte Abstracts (peer-reviewed)

8.1.1 2003

- 28.08.03 Jahrestagung der **Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie**. Lübeck. Eine Antikoagulationsstudie an einem experimentellen Aneurysmmodell. Grunwald I., **Roth C.**, Romeike B., Eymann R, Reith W. Klin Neuroradiol 2003;13:136
- 11.-14.9.2003 **European Society of Neuroradiology** (ESNR). Istanbul. Anti-coagulation Study in an Experimental Aneurysm Model. Grunwald I., **Roth C.**, Romeike B., Eymann R, Reith W.

8.1.2 2004

- 8.3.2004 **European Congress of Radiology 2004** Control Number 3132 I.Q.Grunwald, R.Eymann, B.Romeike, **C.Roth**, T.Struffert, W.Reith. Anticoagulation and its influence on the occlusion rate in the treatment of intracranial aneurysms: An experimental study in rabbits.

8.1.3 2005

- 04.03.2005 **European Congress of Radiology 2005** Efficacy of alternative embolization devices in an experimental aneurysm model. **C.Roth**, Grunwald IQ, T.Struffert, Romeike B, Eymann R, Reith W. Control Number 3217
- 04.-07.05.2005 **86. Deutscher Röntgenkongress** Die Effizienz alternativer Embolisationsmaterialien in einem experimentellen Aneurysmmodell. **C.Roth**, T.Struffert, I.Q.Grunwald, B.Romeike, R.Eymann, W.Reith. VO 4027 page 234
- 04.-07.05.2005 **86. Deutscher Röntgenkongress** Häufigkeit der Rekanalisation bei der endovasculären Behandlung intracranieller Aneurysmen. I.Q.Grunwald, **C.Roth**, T.Struffert, G.Gül, M.Politi, W.Reith. VO 4029 page 234
- 04.-07.05.2005 **86. Deutscher Röntgenkongress** Antikoagulationschemata und ihr Einfluß auf die Verschlussrate von Aneurysmen. **Roth C**, Grunwald IQ, Struffert T, Romeike BM, Eymann R, Reith W. VO 2042 page 128
- 07.-11.05.2005 **56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie** Efficacy and safety of alternative embolisation devices in an experi-

- mental aneurysm model. **Roth C.**, Grunwald I., Struffert T., Romeike B., Eymann R., Reith W.
- 07.-11.05.2005 **56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie.** I.Q.Grunwald, P.Papanagiotou, T.Struffert, **C.Roth**, U.Dorenbeck,C Krick, W.Reith. Ischemic events after endovascular treatment of unruptured aneurysms. (48-148951119-587)
 - 08.2005 **Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie** Struffert T, Grunwald I., **Roth C**, Romeike B, Eymann R, Reith W. Onyx zur Versorgung von Aneurysmen: histologische und radiologische Befunde an einem experimentellen Aneurysmamodell. Klin Neuroradiol 2005;15: 210
 - 08.2005 **Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie** Struffert T, Grunwald I., Voss J, **Roth C.**, Papanagiotou P., Politi M, Reith W. Reperfusionstrauma nach Karotis-Stent. Charakterisierung von vier Kasuistiken. Klin Neuroradiol 2005;15: 208
 - 08.2005 **Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie** Struffert T, Romeike B, Grunwald I., **Roth C**, Papanagiotou P., Politi R, Reith W. Proximale Protektion bei Karotis-Stents mit dem Parodi System: histopathologische Aufarbeitung des Filters. Klin Neuroradiol 2005;15: 208
 - 19.10.05 **WFITN - World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology** VIII Congress - Venice, 19-22 October 2005 Efficacy of a new embolization device in an experimental aneurysm model: histologic and angiographic evaluation of Cerecyte Coils. T. Struffert, **C. Roth** , W. Reith, B. Romeike, P. Papanagiotou, I. Q. Grunwald
 - 21.10.05: **WFITN - World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology** VIII Congress - Venice, 19-22 October 2005 I.Q. Grunwald, P. Papanagiotou, T.Struffert, **C.Roth**, G. Gül, C. Krick, M. Politi, W.Reith Recanalization after endovascular treatment of intracerebral aneurysms
 - 21.10.05: **WFITN - World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology** VIII Congress - Venice, 19-22 October 2005 I.Q. Grunwald, P. Papanagiotou, T.Struffert, C. Roth, U. Dorenbeck, C. Krick, M. Politi, W.Reith Ischemic events after endovascular treatment of unruptured aneurysms
-

8.2 Publierte Arbeiten (peer reviewed)

8.2.1 2004

- Grunwald IQ, Dorenbeck U, Axmann C, **Roth C**, Struffert T, Reith W: [Proximal protection systems using carotid artery stent]. **Radiologe** 44:998-1003, 2004.
- Struffert T, Grunwald I, **Roth C**, Reith W: [Spinal intradural tumors]. **Radiologe** 44:1211-1227; quiz 1228, 2004.
- Struffert T, Grunwald I, **Roth C**, Reith W: [Treatment of arteriosclerotic carotid stenosis: an overview]. **Radiologe** 44:936-945, 2004.

8.2.2 2005

- Struffert T, Grunwald IQ, Papanagiotou P, Politi M, **Roth C**, Reith W: [Imaging of the temporal bone. An overview]. **Radiologe** 45:816-827, 2005.
- **Roth C**, Papanagiotou P, Krick C, Reith W, Grunwald IQ: [Imaging cervical myelo- and radiculopathy.]. **Radiologe**, 2005.
- Papanagiotou P, Grunwald IQ, Politi M, **Roth C**, Reith W: [Moyamoya disease]. **Radiologe** 45:466-470, 2005.
- Grunwald IQ, Struffert T, **Roth C**, Papanagiotou P, Scheuermann J, Voges M, Reith W: [Thrombolysis of the basilar artery: 5-year results from the Saarland stroke registry]. **Radiologe** 45:448-454, 2005.
- Grunwald IQ, Romeike BF, **Roth C**, Struffert T, Eymann R, Reith W: Anticoagulation regimes and their influence on the occlusion rate of aneurysms: an experimental study in rabbits. **Neurosurgery** 57:1048-1055; discussion 1048-1055, 2005.

8.2.3 2006

- Grunwald I, Romeike B, Struffert T, **Roth C**, Eymann R, Reith W: An experimental aneurysm model and its value in testing of embolization devices and training of interventionalists. **Interventional Neuroradiology in Press**,
- Grunwald IQ, Papanagiotou P, Politi M, Struffert T, **Roth C**, Reith W: Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: occurrence of thromboembolic events. **Neurosurgery** 58:612-618; discussion 612-618, 2006.

9 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Wolfgang Reith für die Überlassung des Themas, die zur Verfügungstellung der Materialien und die freundliche Unterstützung und Beratung,

Herrn Dr. Bernd Romeike für die Hilfe bei der Anfertigung der histologischen Präparate und die kritische Durchsicht der Arbeit und seine wertvollen Anregungen,

Herrn Dipl.-Biol. Dr. rer. nat. Christoph Krick für die Hilfe bei der statistischen Auswertung,

Frau Dr. Iris Grunwald für die freundliche Betreuung der Arbeit,

Herrn Dr. Tobias Struffert für die freundliche Betreuung der Arbeit,

Frau Dr. Regina Eymann für die Unterstützung bei der chirurgischen Präparation.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Christel und Klaus, meiner Frau Paula sowie meiner Tochter Marie für die Unterstützung, den Beistand und Antrieb.

10 Lebenslauf

Name	Roth
Vorname	Christian
Geburtsdatum	22.09.1974
Geburtsort	Greven
Familienstand	verheiratet
1981- 1985	St. Josef Grundschule in Greven
1985 - 1994	Besuch des Gymnasium Augustinianum in Greven
1994 - 1995	Zivildienst am St. Josef Krankenhaus in Greven
1995 - 2003	Medizinstudium an der Universität des Saarlandes
2003	PJ-Tertial am Detroit Receiving Hospital an der Wayne State University in der Abteilung für Neurochirurgie unter der Leitung von Fernando G. Diaz, MD, Ph.D
Seit dem 15.11.2003 : Assistenzarzt in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie	